

Aus dem Pathologischen Institut
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz
(Direktor: Professor Dr. H. Bredt)

**Epidemiologische und ätiologische Aspekte des
Mammakarzinoms in heutiger Sicht**

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von
Walter Heinrich Schadler
aus Aschaffenburg/Main

Mainz 1972

1973

Aus dem Pathologischen Institut der Johannes
Gutenberg-Universität Mainz
(Direktor: Professor Dr. H. Bredt)

Epidemiologische und ätiologische Aspekte des
Mammakarzinoms in heutiger Sicht

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der Doktorwürde der Hohen Medizinischen Fakultät
der Johannes Gutenberg-Universität Mainz

vorgelegt von

Walter Heinrich S c h a d l e r

aus Aschaffenburg/Main

Mainz 1972



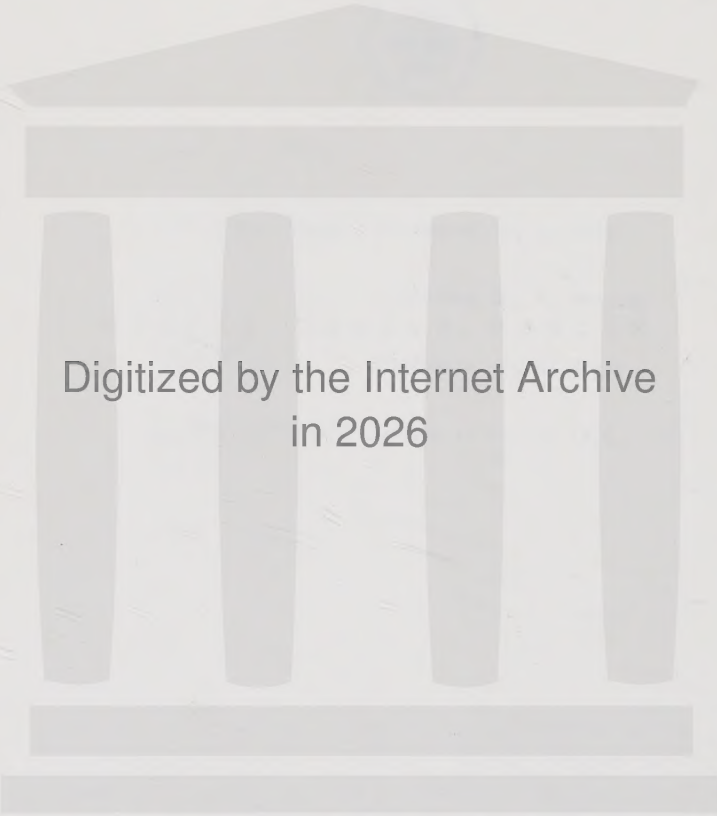
Fachbereichsdekan : Professor Dr. R. Wolf

Referent : Professor Dr. R. Bässler

Korreferent : Professor Dr. H. Bredt

Tag der mündlichen Prüfung : 26. 9. 1973

MEINEN LIEBEN ELTERN



Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41554427_0061

INHALTSVERZEICHNIS

	Seite
1. Einleitung	1
2. Häufigkeit des Mammakarzinoms	3
3. Mortalität des Mammakarzinoms	9
4. Altersspektrum des Mammakarzinoms	15
4.1. Altersverteilung und Altersfrequenz	15
4.2. Bimodale Altersverteilung	19
4.3. Altersverteilung und familiäre Krebsdisposition	22
4.4. Mammakarzinom bei Mädchen und Frauen bis zum 25. Jahr	28
4.5. Altersverteilung und Prognose des Mammakarzinoms	33
5. Familienstand und Mammakarzinom	36
6. Sozialstatus und Mammakarzinom	39
7. Über konstitutionelle und genetische Faktoren beim Mammakarzinom und das Erkrankungsrisiko bei familiärer Belastung	41
7.1. Mammakarzinom bei Zwillingen	49
8. Geographische Pathologie und Vorkommen des Mammakarzinoms in bestimmten Bevölkerungsgruppen	50
8.1. Mammakarzinom bei der einheimischen und bei der eingewanderten Bevölkerung der USA	51

8.2.	Besonderheiten des Mammakarzinoms in verschiedenen Ländern und Bevölkerungsgruppen	55
8.2.1.	Finnland	55
8.2.2.	Island	55
8.2.3.	Eskimos	55
9.	Lokalisation des Karzinoms in der Mamma im Hinblick auf die Metastasierungs- frequenz	62
9.1.	Seitenlokalisierung	62
9.2.	Quadrantenlokalisierung	64
10.	Bilaterales Auftreten des Mamma- karzinoms	71
11.	Simultane und sukzedane Zweittumoren anderer Organe, sog. Doppeltumoren	80
11.1.	Syntropie von Mamma- und Uterus- karzinom	82
11.2.	Mamma- und Speicheldrüsenkarzinom	85
11.3.	Mamma- und Schilddrüsenkarzinom	86
11.4.	Mammakarzinom und Systemerkrankungen des lymphoretikulären Gewebes, spe- ziell Leukämien	86
11.5.	Beziehungen zwischen gynäkologischen Erkrankungen und Mammakarzinom	89
12.	Laktation und Stillgewohnheiten als ätiologische Faktoren für das Mamma- karzinom	90
13.	Literatur	97
14.	Lebenslauf	128

1. EINLEITUNG

Häufung und ungünstige Verlaufsformen des Mammakarzinoms sind auch heutzutage die stärksten und natürlichen Triebfedern umfangreicher und differenzierter Untersuchungen über diese Form des Krebses. Jahrzehntelang stand die morphologische Forschung ganz im Vordergrund aller diagnostischen Bemühungen und im Dienste der Erkennung unterschiedlicher Merkmale der Krankheitsverläufe. Aber auch gegenwärtig ist die morphologische Untersuchungsmethode, das heißt die histopathologische Bestimmung des Tumortyps und der Gesetzmäßigkeiten seiner Ausbreitung und des Wachstums eine unerläßliche Voraussetzung für die Therapie geblieben. Ergänzt und gelenkt werden die Aussagen des Pathologen durch die in den letzten Jahren verfeinerte radiologische Diagnostik der Brustdrüsenerkrankungen durch Mammo-, Galakto- und Thermographie. Diese der Praxis zugewandten morphologischen Aussagen werden auf dem wissenschaftlichen Sektor durch eine Fülle neuer elektronenmikroskopischer, immunologischer und histochemischer Studien erweitert, die vor allem Einblicke in die zelluläre Struktur der Tumoren und in die Reaktionsformen des Organismus auf die Entwicklung eines malignen Tumors erlauben. Diese Aussagen beziehen sich gleichwie alle diagnostischen Feststellungen in der Regel auf ein Individuum, auf eine kleine Gruppe gleichartig Erkrankter oder auf tierexperimentell gewonnene Erkenntnisse. Dagegen waren in früheren Jahrzehnten Studien weit seltener, die statistisch orientierte Fragen über bestimmte Parameter einer Erkrankung quantitativ zu erfassen suchten. Im Hinblick auf das Mammakarzinom geht

es dabei vor allem um Fragen der Häufigkeit, der Altersgruppierung, um familiäre und soziologische Probleme und schließlich um die Eliminierung bestimmter pathogener Faktoren, aus denen Rückschlüsse auf Vererbung, Genetik und Konstitution gezogen werden könnten. Diese sogenannte Epidemiologie des Mammakarzinoms ist heute zu einem umfangreichen Stoffgebiet angewachsen, das in vieler Hinsicht bemerkenswerte Aspekte aufzeigt. In der vorliegenden Arbeit ist ein Teil wichtiger epidemiologischer Fragen aus dem Schrifttum aufgegriffen worden, die gegenwärtig diskutiert werden und das Panorama dieser Karzinomform widerspiegeln. Dabei werden Gesetzmäßigkeiten auf der einen Seite deutlich, andererseits aber auch Widersprüche und unterschiedliche Deutungen offenbart, die sich auch angesichts umfangreicher statistischer Untersuchungen noch nicht auflösen oder klären lassen konnten. So soll die vorliegende Studie als ein aktueller Querschnitt aufgefaßt werden, die wichtige Fragen zur Epidemiologie und Ätiologie des Mammakarzinoms darlegt.

2. HÄUFIGKEIT DES MAMMAKARZINOMS

Die Ergebnisse klinisch-statistischer Untersuchungen über die Erkrankungshäufigkeit an Mammakarzinom besagen, daß die Morbidität an diesem Tumorleiden in den Ländern der westlichen Hemisphäre in den letzten Jahren eindeutig zunimmt, wohingegen die Mortalität seit etwa 40 Jahren nahezu gleich geblieben ist (LILIENFELD, 1963; SEIDMAN, 1969; LEIS, 1970; MAASS, TRAMS und SACHS, 1970).

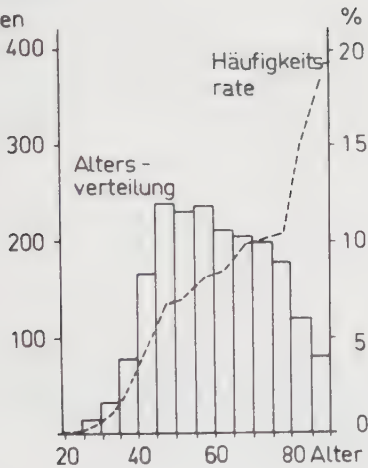
- Diese Tatsache äußert sich in der Vermehrung an Neuerkrankungen, insbesondere durch die Erfassung früher Krankheitsstadien mit günstiger Prognose in Krankenhäusern, wodurch allerdings eine für die Beurteilung der Häufigkeitsmerkmale wichtige Selektion unter allen Erkrankten getroffen wird. Da jedoch Morbiditätsstatistiken nur in wenigen Ländern geführt werden, wird die fast überall vorhandene Todesursachenstatistik zur umfassenden Informationsquelle, in der sich ein großer Teil aller Ereignisse widerspiegelt, die die Medizin bewegen (KOLLER, 1963). Wenn auch die Mortalitätsstatistik durch manche Fehlerquellen belastet ist, so zeigt sie bei kritischer Auswertung wichtige Erkenntnisse auf, die verallgemeinerungsfähig sind.

Angaben über die Inzidenzraten und deren Wandel beim Mammakarzinom werden vor allem amerikanischen Arbeiten entnommen, die auf Register in Connecticut und New York zurückgreifen. Im deutschen Sprachgebiet haben sich MAASS, TRAMS und SACHS (1970) in Hamburg mit Fragen die-

ser Karzinomhäufigkeit befaßt. Die stetige Zunahme an Neuerkrankungen hat seit etwa 10 Jahren dazu geführt, daß das Mammakarzinom der häufigste Organkrebs der Frauen in den westlichen und industrialisierten Ländern geworden ist. Dieser Positionswechsel in der Häufigkeitsskala wurde zuerst in USA deutlich, gewinnt nach SACHS und MAASS (1971) aber auch für unseren Lebensraum Bedeutung. So konnten die Autoren für Hamburg zeigen, daß das früher dominierende Collumkarzinom seit 1961 zugunsten des Brustdrüsenkrebses auf die zweite Stelle getreten ist.

Die mittlere Häufigkeit des Mammakarzinoms wird gegenwärtig von SEIDMAN (1969) und LEIS (1970) auf 100.000 Menschen mit 68 Karzinomen bei der Frau und 0,6 Karzinomen der Brustdrüse für den Mann angegeben, das sind etwa 1 % gegenüber 99 %. Bevorzugt sind Frauen zur Zeit der Menopause und später, wobei sich nach dem 80. Jahr ein steiler Kurvenanstieg ausbildet und in dieser Zeit von 100.000 Menschen 265 an Mammakarzinom leiden (LEIS, MERSHEIMER, VARDI und HIROSE, 1964). Auffällig ist in der ansteigenden Häufigkeitskurve, daß sich zwischen dem 45. und 54. Jahr, also während der Menopause, eine waagrechte Stufe zeigt, die für diesen Zeitabschnitt eine bisher nicht analysierte Verhaltung dieser stetigen Zunahmequoten ausdrückt (CLEMMESSEN, 1948; SEIDMAN, 1969; HAAGENSEN, 1971). Die Kurvenprojektion der Häufigkeitsraten auf die Altersgruppierung und deren Wandel im Verlaufe mehrerer Jahrzehnte gehen eindrucklich aus Abb. 1 und 2 hervor.

Jährl. Rate
pro 100 000
Frauen



Jährl. Inzidenzraten
pro 100 000 Frauen

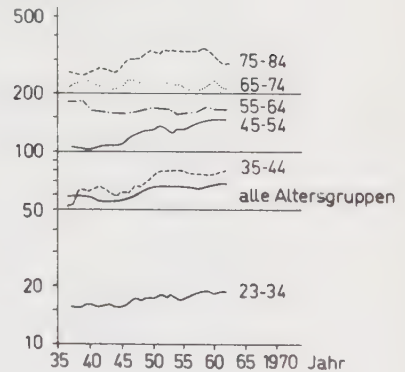


Abb. 1: Häufigkeitsraten des weiblichen Mammakarzinoms und Altersverteilung n. SEIDMAN, 1969.

Abb. 2: Häufigkeitsraten des Mammakarzinoms der Frau, dargestellt in einer Altersprojektion für die Jahre von 1935 bis 1964 in Connecticut n. SEIDMAN, 1969.

Die Dignität der progredienten Häufigkeitszunahme findet darin ihren Ausdruck, daß SEIDMAN für 1969 in USA 67.000 Neuerkrankungen an Mammakarzinom der Frau erwartete. - Von Bedeutung ist, daß nach FEINLEIB und GARRISON (1969) sowohl von den Morbiditäts- wie von den Mortalitätsraten vor allem Frauen unter 55 Jahren betroffen sind. So wird verständlich, daß das Mammakarzinom nach ROSS (1969) und SEIDMAN (1969) zwischen dem 30. und 64. Jahr die häufigste maligne Geschwulst darstellt und zwischen dem 40. und 44. Jahr die führende Todesursache ist.

Für die Hamburger Population (SACHS und MAASS, 1971) gilt ein Gleiches, nämlich die Morbiditätszunahme der jüngeren Altersgruppe bis zum 50. Jahr.

Die Verhältnisse über einen langen Zeitraum spiegeln die für den Bundesstaat Connecticut von SPRATT und DONEGAN (1967) ermittelten Neuerkrankungsziffern von 1915 bis 1960 wieder. Der Kurvenverlauf dieser Abb. 3 macht zwar erhebliche Schwankungen und einen Tiefstand in den Kriegsjahren deutlich, zeigt aber nach 1960 eine eindeutige Aszension.

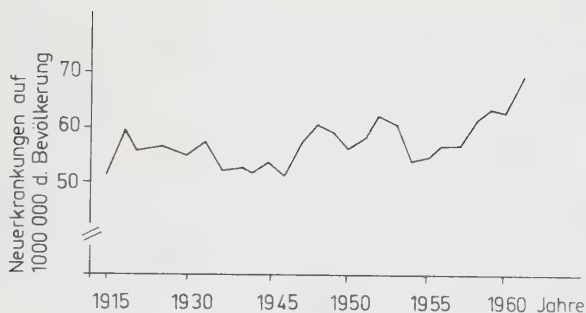


Abb. 3: Alterskorrigierte Neuerkrankungsziffer am Mammakarzinom, bezogen auf 100.000 der Bevölkerung des Staates Connecticut, USA (n. SPRATT und DONEGAN, 1967)

Die Häufigkeitsrelationen aus statistischen Angaben von MOON, WOORDROW, ALIAPOLIOS und WILSON (1957) werden auch in dem Sinne verdeutlicht, daß etwa 25 % der Frauen im Laufe ihres Lebens ein Karzinom entwickeln und davon wiederum 25 % an Mammakarzinom erkranken. Dagegen entfallen beim Mann nur 0,2 bis 0,6 % Tumoren auf die Brustdrüse. Das bedeutet, daß etwa 6 % der weiblichen Bevölkerung oder jede 17. Frau mit der Wahrscheinlichkeit einer Krebserkrankung der Brustdrüse belastet ist. Danach folgen mit abnehmender Frequenz nach SEIDMAN (1969) die Karzinome des Colon, Rektum, Uterus und der Haut.

Auch aus der folgenden Gegenüberstellung der 5 häufigsten Karzinome bei Frauen in Dänemark und dem Staate New York (ausgenommen die Stadt New York) von HAAGENSEN (1957) wird deutlich, daß das Mammakarzinom weit an erster Stelle dieser Karzinome liegt. Im Staate New York ist das Mammakarzinom unter den Frauen sogar ca. 2-mal so häufig wie die anderen Karzinome.

Ausgewählte Karzinom-Vorkommensraten unter 100.000 Frauen
(jährliches durchschnittliches Karzinomvorkommen unter allen Altersgruppen).

Dänemark, 1943-1947 New York State, 1945-1947 New York State, 1949-1951

1. Mamma	48,9	1. Mamma	60,5	1. Mamma	62,2
2. Magen	36,0	2. Cervix uteri	27,4	2. Cervix uteri	27,5
3. Cervix uteri	29,0	3. Colon	24,3	3. Colon	27,3
4. Colon	17,8	4. Haut	22,9	4. Haut	26,8
5. Haut	13,5	5. Corpus uteri	16,9	5. Corpus uteri	16,9
Sämtliche Organmanifestationen	252,1	Sämtliche Organmanifestationen	266,7	Sämtliche Organmanifestationen	275,0

In diesem Zusammenhang erscheint es von Bedeutung, daß die Tumorfrequenz unter der Stadt- und Landbevölkerung differiert: LEWIN, HAENSZEL, CARROLL, GERHARD, HANDY und INGAHAM (1960) fanden anlässlich statistischer Arbeiten über maligne Neubildungen in USA, daß Mammakarzinome häufiger bei der Stadtbevölkerung auftreten als bei Menschen, die auf dem Lande leben.

3. MORTALITÄT DES MAMMAKARZINOMS

Zu den bemerkenswertesten Ergebnissen epidemiologischer Studien zählt der Gewinn statistischer Informationen über die unterschiedliche Tumor-Mortalität an Mammakarzinom in den Ländern der Erde. Denn es hat sich seit etwa 20 Jahren gezeigt, daß die Mortalität an Mammakarzinom keineswegs überall die gleiche ist, sondern in den Ländern der westlichen Welt und im Bereich der Nordsee um etwa 8 bis 10-mal höher liegt als in Japan, in Südamerika und in einigen Ländern Mittelamerikas (SEGI, 1955; LILIENFELD, 1963; SEGI und KURIHARA, 1966). - Eine Übersicht über das mittlere jährliche Vorkommen an Mammakarzinom pro 100.000 Frauen in verschiedenen Ländern der 5 Kontinente vermittelt die Arbeit von DOLL, PAYNE und WATERHOUSE (1966) (vgl. Tab. 11 im Anhang). Mit diesen statistischen Beiträgen, die zugleich eine Brücke zur geographischen Tumorphathologie schlagen, wird die Bedeutung unterschiedlicher Lebensformen der Völker für die Realisation des Karzinoms eines bestimmten Organs bewußt gemacht, aus denen sich ätiologische Faktoren für die Pathogenese des Mammakarzinoms abzeichnen. Wie aus Tab. 7 und aus den graphischen Übersichten Abb. 4 und 5 deutlich wird, haben in Europa die nördlichen Küstenländer die höchste Mortalität an diesem Leiden, dagegen Japan, Ceylon und einige südamerikanische Staaten die geringste Krebssterblichkeit. In Übersichten verdienstvoller Studien zu diesen Fragen von SEGI (1955), SEGI und KURIHANA (1966) sind diese Ergebnisse bekannt und neuerlich von SEIDMAN (1969) auf

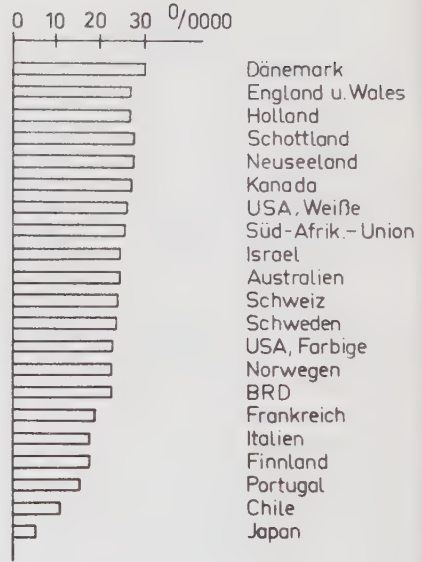
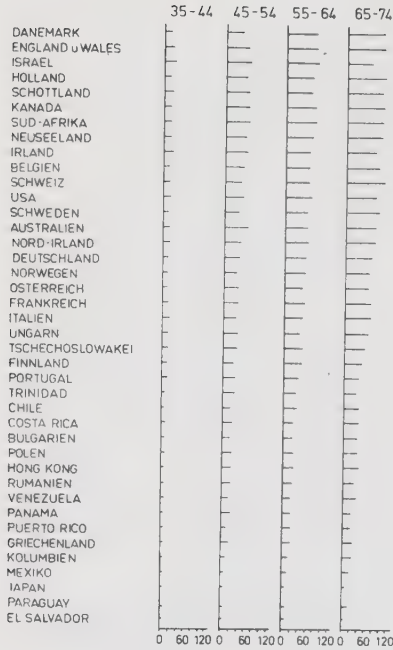


Abb. 4: Altersangepaßte Todesraten an Mammakarzinom der Frau n. MAASS u. Mitarb. (1970).

Abb. 5: Altersangepaßte Todesrate an Mammakarzinom der Frau bezogen auf 4 Altersgruppen der Jahre 1963 - 1963, n. SEIDMAN, 1969.

46 Länder für 1962 und 1963 ausgedehnt worden. Die altersangepaßten Mortalitätsraten an Mammakarzinom der Frau gehen aus der aktuellen Darstellung von MAASS u. Mitarb. (1970) aus Abb. 4 hervor. Eine Aufschlüsselung der Mortalitätsraten in 4 Altersgruppen zeigt Abb. 5. Aus dieser Übersicht ist die jedem Lande eigene und schon vom 35. Lebensjahr an wirksam werdende Mortalitätsfrequenz abzulesen, deren Profil zur Zeit der Menopause, vom 45. bis 54. Jahr an, deutlich wird.

Den kontinentalen Aspekten des Mammakarzinoms sollen einige Daten gegenübergestellt werden, die sich aus absoluten Zahlenangaben der Länder ableiten lassen.

In USA verstarben 1966 an den Folgen eines Brustdrüsenkrebses 27.533 Menschen, davon 27.304 Frauen und 229 Männer; 1969 sind 29.000 Todesfälle zu erwarten (SEIDMAN, 1969). Dabei kann festgestellt werden, daß auch angesichts der gegenwärtigen Bemühungen um Früherkennung, Therapie und Prophylaxe die Mortalitätsraten an diesem Geschwulstleiden etwa gleich geblieben sind. Nach Angaben der American Cancer Society (LEIS, 1970) war die Mortalitätsrate an Mammakarzinom pro 100.000 Einwohner in den Jahren 1949-1951 21,9, in den Jahren 1964-1966 22,7. Nach Untersuchungen von DUFFY und CARROLL (1967) liegt die jährliche Todesrate für 100.000 Personen der Jahre 1959 bis 1961 bei 26,6 in den Hauptstädten und im Übrigen bei 21,0; der Durchschnittswert liegt bei 24,5 (SEIDMAN, 1969).

Nach Veröffentlichungen des statistischen Bundesamtes

Wiesbaden starben in der BR-Deutschland in der Zeit von 1962 bis 1968 insgesamt 62.473 Frauen und 698 Männer an Mammakarzinom: 1962 waren es 7.810 Frauen, 1968 betrug die Zahl 9.833, das sind 2.023 oder 3,3 % mehr Frauen als 1962.

Die Mortalitätsraten bezogen auf 100.000 Einwohner der BR-Deutschland zeigt Abb. 6 und liegen 1965 bei 23,7 und 1967 bei 24,3 pro 100.000 Einwohner.

Vergleicht man die standardisierten Mortalitätsraten an Mammakarzinom in der BR-Deutschland in den genannten Jahren oder die dem Schrifttum entnommenen aktuellen Mittelwerte der USA untereinander, so ergeben sich wohl regionale Unterschiede oder von Jahr zu Jahr differierende Werte, aber im großen und ganzen keine eindeutigen Änderungen in den Kurvenverläufen, die eine Korrektur der Feststellung erforderte, daß die Mortalität des Mammakarzinoms auch in den letzten Jahren weitgehend konstant geblieben ist.

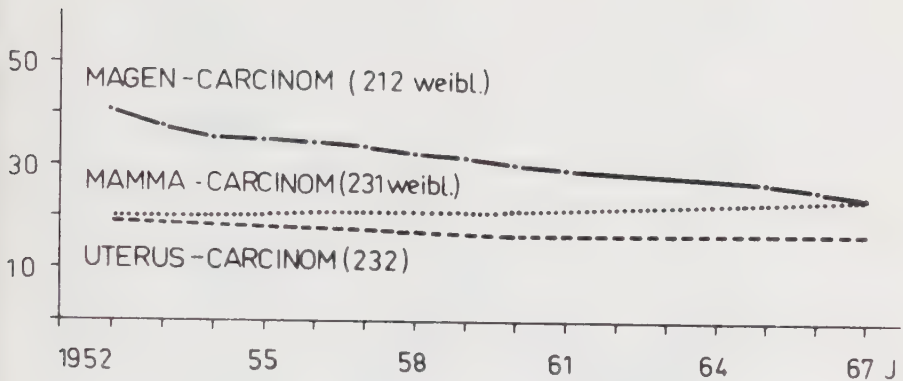


Abb. 6: Mortalitätsraten maligner Tumoren der Mamma, des Magens und des Uterus, bezogen auf 100.000 Einwohner in der Altersgliederung nach 1950.
(aus verschiedenen Veröffentl.Stat.BA.Wiesbaden)

Aus diesen Kurvenverläufen ist abzulesen, daß die standardisierten Mortalitätsraten für das Mammakarzinom seit 1952 zwar Schwankungen unterliegen aber gesamthaft in den letzten Jahren gegenüber 1952 aszendiert.

Eine Orientierung der Mortalitätsraten auf 100.000 Einwohner in Beziehung zu Altersgruppen in verschiedenen Ländern ermöglicht die nachstehende Abb. 7.

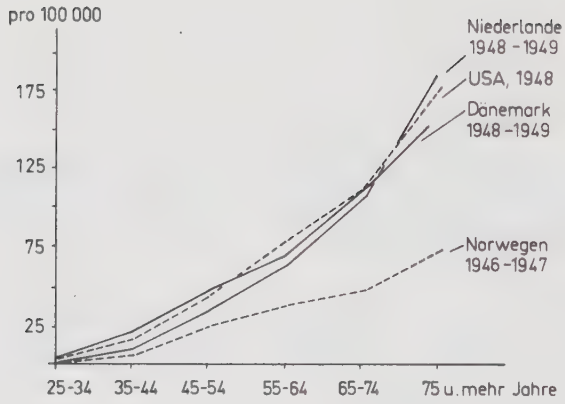


Abb. 7: Mammakarzinom-Mortalität in verschiedenen Altersgruppen n. HAAGENSEN (1957)

4. ALTERSSPEKTRUM DES MAMMAKARZINOMS

Mit den Fragen der Häufigkeit und der Mortalität dieser Erkrankung sind Angaben über das Auftreten des Brustdrüsenkrebses in verschiedenen Lebensaltern und der daraus sich ergebenden Konsequenzen eng verbunden. Aus dem umfangreichen Schrifttum wurden nur einige aktuelle und informative Untersuchungsergebnisse ausgewählt. Für den Gewinn statistisch signifikanter Schlüsse in diesen Fragen ist nicht nur ein ausreichend großes, sondern homogenes und damit vergleichbares Untersuchungsgut erforderlich, das den Altersaufbau der Gesamtbevölkerung zu berücksichtigen hat. Das ist bei der sog. Altersverteilung nicht der Fall, da hier eine Selektion, zum Beispiel für das Einzugsgebiet in Klinik ausgedrückt wird, die keine statistischen Aussagen über Häufigkeitsverhältnisse in bestimmten Altersgruppen in der Gesamtpopulation erlaubt. Wenn man dagegen berücksichtigt, daß die Besetzung der Altersklassen verschieden ist, erkennt man - nach entsprechender Berechnung - einen progredienten Anstieg der Mammakarzinomrate pro Altersklasse und 100.000 Frauen (Mortalitätsrate, Sterbeziffer).

4.1. Altersverteilung und Altersfrequenz

Darstellungen der Altersverteilung des Mammakarzinoms beginnen mit einem steilen Kurvenanstieg von dem 20. bis zum 40. Lebensjahr und kulminieren zwischen dem 45. bis

59. Jahr (n. SEIDMAN, 1969), nach HAAGENSEN (1971) zwischen dem 45. und 54. Jahr. Frühere Studien von TAYLOR (1932), SATTELMACHER und JÜRGENS (1955), WANKE (1955), RATZKOWSKI und HOFMAN (1961) führten zu gleichen Aussagen mit einem sogenannten eingipfligen Kurvenverlauf oder einer entsprechend aufgebauten Alterspyramide (Abb. 8 und 9). Dabei ist bemerkenswert, daß die Kurven um das 50. Jahr einen waagerechten Verlauf annehmen, der auf besondere hormonale Einflüsse im Beginn der Menopause zurückgeführt wird (Abb. 8). Nach LEIS, MERSHEIMER, VARDI und HIROSE (1964) treten 75 % aller Mammakarzinome nach dem 40. Lebensjahr auf.

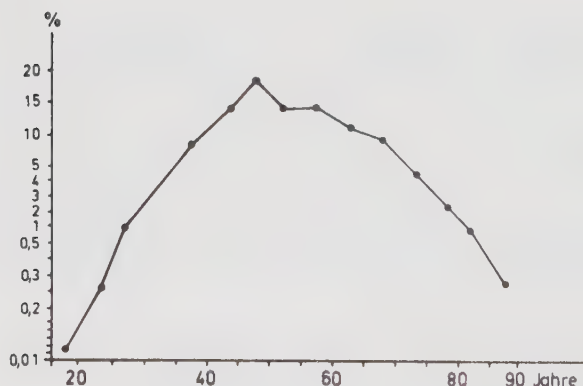


Abb. 8: Eingipfliger Kurvenverlauf der Altersverteilung des Mammakarzinoms n. WANKE (1955).

Auch in fortgeschrittenen Stadien des Mammakarzinoms konnten RATZKOWSKI und HOCHMAN (1961) eine gleiche Altersverteilung feststellen (Abb. 9).

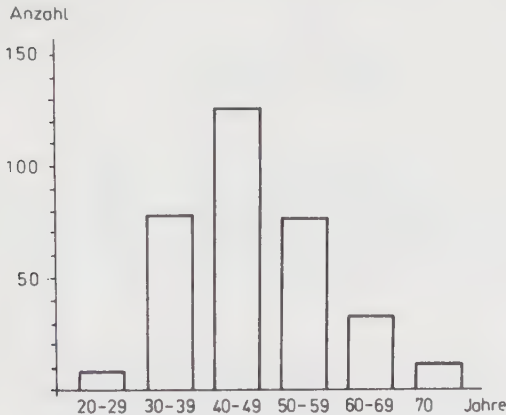


Abb. 9: Altersverteilung von 338 Pat. mit einem weit fortgeschrittenen Mammakarzinom (n. RATZKOWSKI und HOCHMAN, 1961)

Das Durchschnittsalter errechnet aus 2.428 Fällen liegt bei 56,1 Jahren. Im einzelnen geben an: NOHRMAN (1949): 56,2 J.; LOMBARD und POTTER (1950): 53,5 J.; ROTH (1954): 53,28 J.; MacMAHON und FEINLEIB (1950): 57,37 J.; California Tumor Registry (1962): 57,8 J.; FRICKE (1964): 57,5 J.; ERWALD (1967): 56,0 J.; KESSLER (1968): 57,2 J.

Bei graviden Frauen mit Mammakarzinom ist das Durch-

schnittsalter von 283 Frauen bei 33 Jahren (HOLLEB und FARROW, 1962).

Der Altersgipfel an Mammakarzinom nach der Todesursachenstatistik der BR-Deutschland von 62.473 Mammakarzinomen und -sarkomen der Jahre von 1962 bis 1968 liegt bei 65 Jahren. Diese "Rechtsverschiebung" der Verteilung ist offensichtlich durch die Zeitdauer des Krankheitsverlaufes bedingt.

Untersuchungen zu den Sterbeziffern in den einzelnen Altersklassen machen eine mit dem Alter zunehmende Gefährdung durch Brustdrüsenkrebs deutlich, der in allen Ländern mit Mortalitätsstatistiken nachgewiesen wurde (GUMMEL und WILDNER, 1955; SATTELMACHER und JÜRGENS, 1955; FICKE und REISSIG, 1958; KRUG, 1962; SCHWAIGER und HERFAHRT, 1968 und de WAARD, 1959). — Dieses Altersprofil geht ferner aus altersangepaßten Todesraten für verschiedene Jahrzehnte von SEIDMAN (1969) (vgl. Abb. 5) hervor.

Ein synchrones Verhalten von Mamma- und Uteruskarzinomen fand KRUG (1962) in Österreich (Abb. 10).

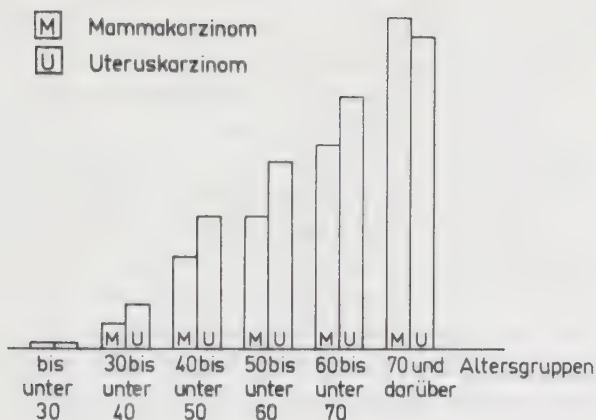


Abb. 10: Vergleich der Sterblichkeit der an Mamma- und Uteruskarzinom im Jahre 1960 in den verschiedenen Altersgruppen gestorbenen Frauen, bezogen auf 100.000 weibliche Lebende in Österreich (n. KRUG, 1962).

4.2. Bimodale Altersverteilung des Mammakarzinoms

Im Jahre 1930 ist erstmals von PIRQUET ein zweigipfeli-
ger Kurvenverlauf der Altersverteilung von Frauen mit
Mammakarzinomen beobachtet worden. Seither liegen wei-
tere Mitteilungen vor: SCHINZ und BOTSZTEJN (1948) fan-
den bei 1.106 Erkrankten einen Gipfel bei 49 und einen
bei 60 Jahren, BURDICK und CHANATRY (1954) sahen bei
36 % der untersuchten Frauen ein Altersmaximum bei 46

bis 60 Jahren und in 32 % bei 61 bis 71 Jahren. Zu gleichen Ergebnissen kamen FICKE und REISSIG (1958), LUCASEN und ZIEROTT (1964) und ROTH (1964). ROTH suchte eine Erklärung für diesen zweigipfeligen Kurvenverlauf. Diese fand er, als er die 124 Mammakarzinom-Patienten in zwei Gruppen aufteilte, um so einen möglichen Einfluß von Geschlechtsreife oder Klimakterium auf das Mammakarzinom festzustellen. Dabei befanden sich 53 Pat. = 42,8 % im geschlechtsreifen Alter (1. Kurvengipfel) und 71 Pat. = 57,2 % im Menopausenalter (2. Kurvengipfel). Weitere Berechnungen ergaben, daß das Mammakarzinom des Menopausenalters im ersten Jahrfünft der Menopause auftritt, dagegen hätten Corpus-, Vaginal- und Ovarialkarzinome ihr Maximum im 2. Jahrfünft nach Beendigung der Menstruation.

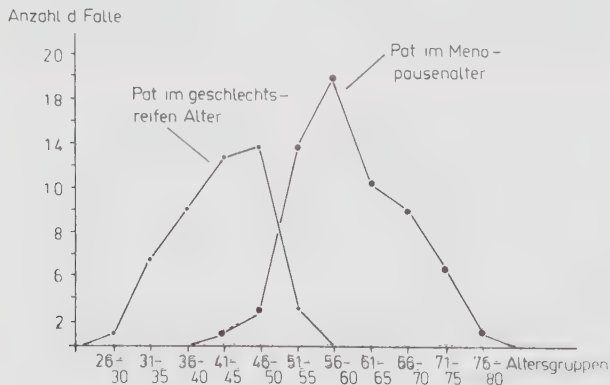


Abb. 11: Aufgliederung der zweigipfeligen Kurve (n. ROTH, 1954).

Auch FICKE und REISSIG (1958) fanden in der Altersverteilung von 1.538 Brustdrüsenkrebskranken Frauen 2 Teilkollektive mit einem Altersgipfel bei 45 und 62 Jahren und führen einen abgeflachten Kurvenverlauf ohne zweiten Gipfel auf heterogene Kollektive (Erkrankungs-Sterbealter) zurück. Die Autoren unterstreichen, daß wie bei anderen Organkrebsen für die Häufigkeit das Lebensalter eine entscheidende Rolle spielt.

Neue Gesichtspunkte zur bimodalen Altersverteilung des Mammakarzinoms werden von de WAARD, BAANDERS-VAN-HALEWIJN und HUIZINGA (1964) unter dem Aspekt hormonaler Regulationen zur Zeit der Menopause erörtert. Das Kurvenbild (Abb. 12) zeigt die Altersverteilung von 10.047

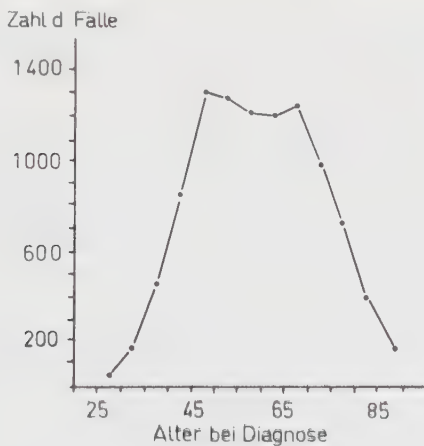


Abb. 12: Bimodale Altersverteilung von 10.047 Mammakarzinomen n. de WAARD u. Mitarb. 1964.

Frauen, die wegen eines Mammakarzinoms im Central Cancer Register in Amsterdam registriert waren mit 2 Häufigkeitsmaxima, die einen prämenopausalen Typ (45 - 49 J.) und einen postmenopausalen Typ (65 - 70 J.) anzeigen. Während der prämenopausale Typ mit ovariellen Dysregulationen korreliert ist, liegen postmenopausal Störungen der adrenalen Östrogene vor, die mit den Symptomen der Adipositas, der Hypertension und einer verminderten Glukose-Toleranz verbunden ist. Die Frage eines genetischen Einflusses wird im Gegensatz zu JACOBSON (1946) dahingehend beantwortet, daß statistische und klinische Befunde der zweiten Gruppe eher einen hereditären Faktor zuerkennen als der ersten, da ein Effekt ovarieller Wirkstoffe nach der Menopause fortfällt.

4.3. Altersverteilung und familiäre Krebsdisposition

JACOBSON (1946) fand bei der Deutung der bimodalen Altersverteilung seines Kollektivs, daß die Erkrankten mit erstem Gipfel keine familiäre Karzinombelastung hatten, während in der zweiten, größeren Altersgruppe eine solche vorlag (Abb. 13).

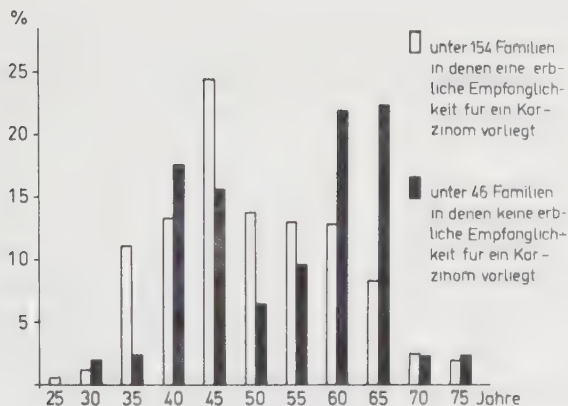


Abb. 13: Relative Karzinom-Häufigkeit zu verschiedenen Altersperioden (n. JACOBSEN, 1946).

BUSK (1948) überprüfte das Patientinnengut von JACOBSEN (1946) und achtete besonders auf das Alter, in dem das Mammakarzinom bei den Mammakarzinom-Patienten und deren Angehörigen auftrat. Er konnte bei Paarbildungen von 22 Müttern und Töchtern mit einem Mammakarzinom zeigen, daß die Töchter im Durchschnitt 10,3 Jahre früher als deren Mütter an einem Mammakarzinom erkranken. MORSE (1951) bemerkte den gleichen Altersunterschied, mit dem das Mammakarzinom bei den Müttern und Töchtern in einer Serie von 13 Mutter - Töchter - Paaren auftrat. Auch BUCALOSSI und VERONESI (1957) bestätigen diese Ergebnisse einer Vorverlegung der Karzinomentwicklung bei Töch-

tern um 4,17 Jahre. Angesichts dieser Beobachtungen ist jedoch an die Möglichkeit eines Selektionseffektes zu denken, da die Töchtergeneration noch nicht zu Ende ist und Späterkrankungen an Karzinom diese Altersrelation ändern könnten.

Der Einfluß einer familiären Krebsdisposition auf das Erkrankungsalter an Mammakarzinom ist in einer groß angelegten Studie von PAPADRIANOS, HAAGENSEN und COOLEY (1967) untersucht worden. Eine Gruppe von 1.802 Frauen mit Mammakarzinomen wurden unter dem Gesichtspunkt familiärer Karzinomdisposition mit folgenden Ergebnissen exploriert.

	Anzahl	Prozent	Durchschnitts- alter
1. Weibliche Mammakarzinom-Pat., die interviewt wurden	1802	100	52,1
2. Mammakarzinom-Pat., die berichteten, daß unter den weiblichen Verwandten <u>kein</u> Mammakarzinom bekannt sei	117	74,2	52,8
3. Mammakarzinom-Pat., die berichteten, daß unter einer oder mehreren weiblichen Verwandten <u>ein</u> Mammakarzinom vorgekommen sei	465	25,8	50,9
4. Mammakarzinom-Pat., die berichteten, daß unter den weiblichen Verwandten der <u>früheren</u> Generation (Großeltern, Mütter oder Tanten) ein Mammakarzinom bekannt sei	361	17,0	48,7
5. Mammakarzinom-Pat., die berichteten, daß nur unter den Mitgliedern der <u>nachfolgenden</u> Generation (Töchter, Nichten oder Enkelinnen) ein Mammakarzinom bekannt sei	17	0,9	68,4
6. Mammakarzinom-Pat., die berichteten, daß unter den Angehörigen der <u>eigenen</u> Generation (Schwestern oder Cousinen), nicht jedoch unter denen der früheren Generation, ein Mammakarzinom bekannt sei	142	7,9	51,2

Daraus waren folgende Schlüsse zu ziehen:

1. Das Durchschnittsalter derjenigen Mammakarzinom-Patienten, deren Familie (Großmutter, Mutter oder Tanten) bereits an einem Mammakarzinom erkrankt war, war signifikant niedriger als dasjenige aller interviewten Mammakarzinom-Patienten, nämlich 48,7 Jahre gegenüber 52,3 Jahren.
2. Diejenigen Patienten, deren eigene (Schwestern oder Cousinsen) oder nachfolgende Generation (Töchter, Nichten oder Enkelinnen) gleichfalls an einem Mammakarzinom erkrankt waren, erkrankten signifikant später an einem Mammakarzinom als das Gesamtkollektiv, nämlich 53,8 bzw. 68,4 Jahre gegenüber 52,3 Jahren.

Die gleichen Autoren bildeten außerdem Paare aus Müttern und Töchtern, deren Mammakarzinom-Beginn man genau einem bestimmten Alter zuordnen kann. Sie erhielten insgesamt 182 Mütter - Töchter - Paare folgender Zusammensetzung:

1. Mammakarzinom-Patienten und deren Mütter,
2. Schwestern von Mammakarzinom-Patienten und Mütter von Mammakarzinom-Patienten,
3. Töchter von Mammakarzinom-Patienten und Mammakarzinom-Patienten.

Das Durchschnittsalter, in dem das Mammakarzinom auftrat, betrug bei den Müttern 59,7 Jahre und bei den Töchtern 47,5 Jahre. Diese Differenz von 12,2 Jahren sei ein

überzeugender Beweis dafür, daß die Mütter mit einem Mammakarzinom in einem späteren Lebensalter an einem Mammakarzinom erkrankten als deren Töchter.

Bei der Bildung von Paaren aus Tanten mütterlicherseits und deren Nichten, d.h. den Müttern ihrer Mammakarzinom-Patienten, deren Mammakarzinom-Beginn man gleichfalls genau einem bekannten Lebensalter zuordnen kann, erhielten diese Autoren 66 Tanten - Nichten - Paare. Es zeigte sich alsbald, daß die Tanten mütterlicherseits durchschnittlich 10,6 Jahre älter waren als deren Nichten, als sie an einem Mammakarzinom erkrankten, nämlich 60,6 Jahre gegenüber 50 Jahren.

Bei der Bildung von Paaren aus Tanten väterlicherseits und deren Nichten, d.h. den Müttern ihrer Mammakarzinom-Patienten, deren Mammakarzinom-Beginn man ebenfalls kannte, erhielten sie 32 Tanten - Nichten - Paare. Auch hier zeigte es sich, daß die Tanten väterlicherseits durchschnittlich um 10,7 Jahre später an einem Mammakarzinom erkrankten als deren Nichten, nämlich 56 Jahre gegenüber 45,3 Jahren.

Die diesen Studien zu entnehmenden zeitlichen Korrelationen über das Erkrankungsalter bei Mammakarzinom weisen auf die genetische Bindung dieses Tumors in disponierten Kollektiven hin.

4.4. Mammakarzinom bei Mädchen und Frauen bis zum 25. Jahr

In den meisten Untersuchungen über Fragen des Altersprofils dieser Erkrankung wird das Vorkommen im Kinder- oder Jugendalter nicht berücksichtigt. Der einzelne Beobachter verfügt über einschlägige Beobachtungen gewöhnlich nicht und kasuistische Darstellungen sind sowohl im Schrifttum wie über Jahrzehnte weit verstreut. Während Mammakarzinome im Kindesalter ganz ungewöhnlich sind, ist eine Vermehrung zur Zeit der Pubertät und in den folgenden Jahren festzustellen, die dann mehr und mehr in den Berichten über Statistiken der Operabilität und Prognose erscheinen. Dieser Gesichtspunkt ist es vor allem, der sich mit den biologischen Besonderheiten des Mammakarzinoms bei jüngeren Frauen unter dem 30. Lebensjahr auseinandergesetzt hat. Um einen Eindruck von Auftreten, Häufigkeit und Altersverteilung zu vermitteln, wurden die im Schrifttum aufgeführten und nach den klinischen wie pathologisch-anatomischen Beschreibungen als eindeutig zu bezeichnenden Mammakarzinome in Tab. 1 aufgenommen. Die Tatsache, daß es sich vor allem im Kindesalter um Kasuistiken handelt, darf über die absolute Häufigkeit nicht hinwegtäuschen, da mit der Erkennung oder mit der Publikation eines jeden Falles keineswegs zu rechnen ist. Für das 2. und 3. Jahrzehnt wird die Relativität dieser Angaben noch größer.

Die deutschen Todesursachenstatistiken der Jahre 1962 bis 1968 enthalten bis zum 20. Jahr 14 Karzinome bei Knaben und Jugendlichen (vgl. Abb. 14).

Tab. 1: Zur Kasuistik des Mammakarzinoms bei Mädchen
und Frauen bis zum 25. Lebensjahr

Alter in Jahren	Autor	Anzahl der Beobachtun- gen	Bemerkungen
3	HAAGENSEN (1957)	1	
3	McDIVITT und STEWART (1966)	1	Tumorgröße : 1-2,5 cm ø; keine regionalen Meta- stasen; keine Fernme- tastasen
5	PIRQUET (1930)	1	1 Fall von 70.247 Karzinom-Fällen
5	McDIVITT und STEWART (1966)	1	Tumorgröße : 1-2,5 cm ø; keine regionalen Meta- stasen; keine Fernme- tastasen
7	McDIVITT und STEWART (1966)	1	Tumorgröße : 1-2,5 cm ø; keine regionalen Meta- stasen; keine Fernme- tastasen
8	McDIVITT und STEWART (1966)	1	Tumorgröße : 1-2,5 cm ø; keine regionalen Meta- stasen; keine Fernme- tastasen
10	DEAVER und McFARLAND (1908)	1	Adenokarzinom
10	SEARS und SCHLESCHLESINGER (1940)	1	Adenokarzinom
10	SMITHY (1944)	1	
10	McDIVITT und STEWART (1966)	1	Tumorgröße : 1-2,5 cm ø; keine regionalen Meta- stasen; keine Fern- metastasen

Alter in Jahren	Autor	Anzahl der Beobachtun- gen	Bemerkungen
11	BATTLE und MAYBURY (1913)	1	
11	PUENTE DUANY und GARCIGA RAMIREZ (1951)	1	
11	HAAGENSEN (1957)	1	
11	RAMIREZ und ANSFIELD (1968)	1	Anaplastisches Karzinom mit Lymphknoten-, Lun- gen- und Knochenmeta- stasen
12	LEVINGS (1917)	1	
12	DE CHOLNOKY (1943)	1	1 Fall von 73 Karzinom- Fällen
14	CARNETT, WIDMANN und HOWELL (1932)	1	
14	CLOSE und MAXIMOV (1965)	1	
10-14 ^x	PIRQUET (1930)	1	1 Fall von 70.247 Karzinom-Fällen
15	DE CHOLNOKY (1943)	1	1 Fall von 73 Karzinom- Fällen
15	GESCHICKTER (1943)	1	
15	HAAGENSEN (1957)	1	
15	McDIVITT und STEWART (1966)	2	Tumorgroße : 1-2,5 cm ø; keine regionalen Meta- stasen; keine Fernme- tastasen
10-15 ^x	LEFFALL, EWING und WHITE (1965)	1	1 Fall von 36 Karzinom- Fällen bei jungen Nege- rinnen

Alter in Jahren	Autor	Anzahl der Beobachtun- gen	Bemerkungen
16	BREWER (1907)	1	
16	PFAHLER und WIDMANN (1925)	1	1 Fall von 801 Karzinom- Fällen
17	CLOSE und MAXIMOV (1965)	1	
18	PFAHLER und WIDMANN (1925)	1	1 Fall von 801 Karzinom- Fällen
18	DE CHOLNOKY (1943)	1	1 Fall von 73 Karzinom- Fällen
15-19 ^x	PIRQUET (1930)	5	5 Fälle von 70.247 Karzinom-Fällen
20	BATTLE und MAYBURY (1913)	9	9 Fälle von 1.209 Kar- zinom-Fällen
20	PACK und LeFEVRE (1930)	2	2 Fälle von 2.891 benig- nen und malignen Mamma- erkrankungen
20	DE CHOLNOKY (1943)	3	3 Fälle von 73 Karzinom- Fällen
20-24 ^x	PIRQUET (1930)	27	27 Fälle von 70.247 Karzinom-Fällen
20-25 ^x	FICKE und REISSIG (1956)	8	8 Fälle von 5.406 Kar- zinom-Fällen
21-25 ^x	HOLLEB und FARROW (1962)	13	= 5 % von 283 Mamma- karzinomen
	LEFFALL, EWING und WHITE (1965)	2	2 Fälle von 36 Karzinom- Fällen bei jungen We- binnen

^xAngaben der Autoren beziehen sich auf die angegebenen
Altersgruppen

Ein Mammakarzinom bei Jugendlichen männlichen Geschlechtes wird dagegen nur in 3 Fällen, wie folgt, beschrieben. ,

Alter in Jahren	Autor	Anzahl der Beobachtun- gen	Bemerkungen
6	HARTMAN und MAGRISH (1955)	1	Adenokarzinom mit axillären Lymphknoten- metastasen
13	SIMMONS (1917)	1	Adenokarzinom
14	BRYANT (1914)	1	

Prozentuale Angaben über Karzinome bis zum 30. Jahr werden von einigen Autoren gemacht: MAC LEAN (1953) fand 1,6 % Brustdrüsenkarzinome zwischen 20 und 29 Jahren; HAAGENSEN (1957) unter 1.544 Mammakarzinomen 1,8 % unter 30 Jahren; HOLLEB und FARROW (1962) 5 % in der Altersklasse zwischen 21 und 25 Jahren, 20 % in der Klasse von 26 bis 30 Jahren. KRUG (1962) stellte 0,8 % von 768 Erkrankten unter dem 30. Jahr fest. - FICKE und REISSIG (1956) beobachteten unter 5.406 Fällen 8 Karzinomerkrankungen zwischen 20 und 25 Jahren.

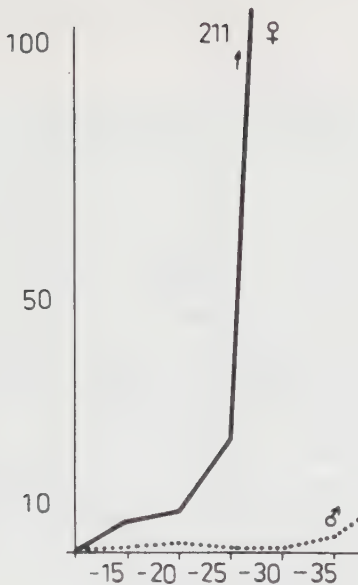


Abb. 14: Altersverteilung der Mammakarzinome bei Kindern und Jugendlichen nach der deutschen Todesursachenstatistik v. 1962 - 1968.

4.5. Altersverteilung und Prognose des Mammakarzinoms

Übereinstimmend wird in älteren wie neuen Untersuchungen das Lebensalter zum Zeitpunkt der Erkrankung als ein signifikanter Faktor für die Prognose des Mammakarzinoms bezeichnet. Seit Jahrzehnten wird die Frage erörtert, ob das Karzinom bei jungen Frauen eine schlechtere Prognose hat, weil sich der Tumor biologisch anders als in späteren Jahren verhält, oder weil junge Frauen

mit einem Mammakarzinom erst in einem weit fortgeschrittenen Zustand zur klinischen Behandlung kommen.

Die infauste Prognose bei Frauen im Alter von 20 bis 29 Jahren heben EWING (1931), LEE (1931), LEWISON und TRIMBLE (1953), RUEF (1960), GOLDENBERG, BAILAR, HAYES und LOWRY (1961), KLEINFELD, HAAGENSEN und COOLEY (1963) eindeutig hervor. Zu diesen Fragen haben erneut TREVES und HOLLEB (1958) Stellung genommen, indem sie 549 Frauen untersuchten, die 35 Jahre oder jünger waren und ein gesichertes Mammakarzinom hatten. Von diesen waren 420 operabel. Genannte Autoren fanden nun, daß die 5-Jahres-Überlebensrate folgendes Spektrum ergab:

Für die Mammakarzinom-Patienten der
Altersgruppe von 19 - 25 Jahre: 21,0 %

Für die Mammakarzinom-Patienten der
Altersgruppe von 26 - 30 Jahre: 43,8 %

Für die Mammakarzinom-Patienten der
Altersgruppe von 31 - 35 Jahre: 40,2 %.

Ähnliche Korrelationen fanden SKANDALAKIS, GRAY, MACRIS, MITCHELL, NICOLSON und McRAE (1959). mit Überlebensraten der jüngeren Mammakarzinom-Patienten von 51,5 %, die der über 50-jährigen Patienten jedoch mit 62,4 %. Auch LEWISON (1959) beobachtet eine höhere Überlebensrate bei über 40-jährigen Mammakarzinom-Trägerinnen als bei jüngeren Erkrankten. Die beste Prognose fanden JANES (1959) im Alter von 40 - 49 Jahren, RYAN, GRISWOLD,

ALLEN, KATZENSTEIN, GREENBERG, KEOGH und WILDER (1958)
zwischen 45 und 54 Jahren und IASON und PANSKY (1959)
schließlich in der Altersgruppe von 60 - 69 Jahren.

Hierzu konnten DORN und CUTLER (1955) aus den sehr ver-
läßlichen Angaben des Krebsregisters von Connecticut

1935 - 1944 : 3.879 Mammakarzinom-Patienten

1945 - 1954 : 6.055 Mammakarzinom-Patienten

errechnen, daß die 5-Jahres-Überlebensrate bei Patien-
ten unter 35 Jahren im Stadium I die gleiche ist wie bei
älteren Mammakarzinom-Patienten. Im Stadium Steinthal II
zeigt sich jedoch eine deutlich niedrigere Überlebens-
chance der jungen Patienten, nämlich 22 bzw. 29 % gegen-
über 42 und 46 % für die Mammakarzinom-Patienten der Al-
tersgruppe von 35 - 45 Jahren.

Damit ist die Frage der Beurteilung eines Karzinoms in
jungen Jahren, das heißt bis zum 30. Lebensjahr dahinge-
hend zu beantworten, daß alle katamnestischen und progno-
stischen Studien einen weit ungünstigeren Krankheitsver-
lauf in diesem Alter anzeigen.

5. FAMILIENSTAND UND MAMMAKARZINOM

Zu den ätiologischen Faktoren, die für die Entwicklung eines Mammakarzinoms Bedeutung haben, zählen Familienstand und Fertilität. Dazu besagen die Ergebnisse epidemiologischer Studien, daß das Risiko, an einem Mammakarzinom zu erkranken, bei ledigen und kinderlosen Frauen höher ist als bei verheirateten Frauen mit Kindern (WYNDER, BROSS, HIRAYAMA, 1960; LILIENFELD, 1963; MAAS, 1970). Dieser Sachverhalt wird auch dadurch unterstrichen, daß Nonnen vergleichsweise ein wesentlich höheres Risiko haben (GAGNON, 1950; TAYLOR, CARROLL und LLOYD, 1959), das sich vor allem nach der Menopause zeigt (FRAUMENI, LLOYD, SMITH, WAGONER, 1969).

Frühere wie neuere Untersuchungen zu dieser Frage haben auch gegenteilige Aspekte aufgezeigt, die eine kritische Stellungnahme erfordern: Klinische Untersuchungen von GANZ (1938) ergaben von 342 Mammakarzinom-Patientinnen 13 % unverheiratete und 87 % verheiratete Frauen, JACOBSEN (1946), FRICKE (1964), GATTAROLA (1964), MOORE und LEWIS (1964) fanden gleiche Relationen. Auch in der Beobachtungsreihe von KESSLER (1968) betrug der Anteil lediger Frauen 13,5 bis 16,4 %, und er wies darauf hin, daß diese niedrigen Prozentsätze dadurch zu erklären sind, daß 19,3 % in der Gesamtbevölkerung seines Beobachtungsgebietes unverheiratete Frauen waren.

In den Beobachtungen von WAINWRIGHT (1931), HARNETT (1948), LEWISON und ALLEN (1953) dominierte die Gruppe

der ledigen Frauen. RENNAES und HOLAN (1953) geben in der Untersuchung an 1.548 norwegischen Frauen mit Mammakarzinom die Häufigkeits- und Altersverteilung der ledigen, der verheirateten und beider Gruppen in Kurve Abb. 15 an.

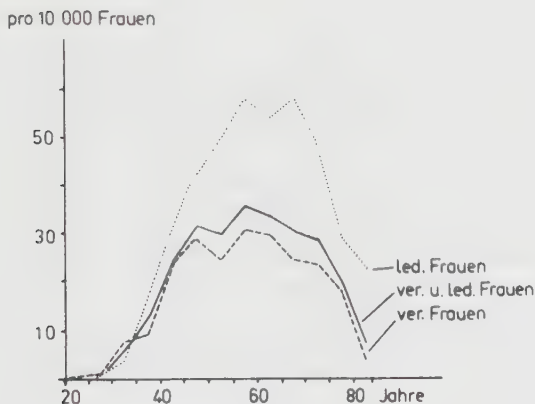


Abb. 15: Die Altersverteilung von 1.049 verheirateten und 499 ledigen Frauen mit einem Mammakarzinom (n. RENNAES und HOLAN, 1953).

Neue Gesichtspunkte gingen nach einer Aufschlüsselung des altersgebundenen Verhaltens der ledigen und verheirateten Frauen hervor. LOGAN (1953) wies in Mortalitätsstudien nach, daß bis zum 35. Jahr die Verhältniszahl an Karzinomen pro 100.000 bei den verheirateten

Frauen etwas höher war und später die ledigen Frauen stark überwiegen. In ähnlichen Ergebnissen kamen DORN und MILLER (1955). Einen "Drehpunkt" im 40. Jahr fand LILIENFELD (1956) in der Feststellung, daß bis zu diesem Zeitpunkt eine gleiche Karzinom-Frequenz bei ledigen und verheirateten Frauen vorliegt, danach aber die unverheirateten Frauen überwiegen. Im gleichen Sinne äußert sich CLEMMESSEN (1949) mit einem "Drehpunkt" im 35. Jahr. Unter Berücksichtigung dieser Unterschiede und exakter anamnестischer Daten ist in zahlreichen Ländern von verschiedenen Autoren die Dominanz der ledigen Frauen oder der verheirateten aber kinderlosen Frauen zum Erkrankungszeitpunkt unterstrichen worden, wobei nach STOCKS (1958) die Mortalitätsraten von ledigen und infertil-verheirateten Frauen gleich sind. SEGI (1955) beobachtete, daß japanische Frauen mit einem Mammakarzinom später geheiratet haben als die Vergleichspopulation. HAASENSEN (1957), DAMON (1960), WYNDER u. Mitarb. (1960) und SNAEDAL (1964) gelangen unabhängig voneinander zu sehr ähnlichen Relationen über die Häufigkeit der Karzinome bei ledigen Frauen. Nach DONEGAN (1967) heiraten Frauen, die ein Mammakarzinom entwickeln, später als andere Frauen und werden demgemäß erst in einem späteren Lebensalter schwanger. Nach McDIVITT, STEWART und BERG (1968) neigen ledige Frauen um etwa 75 % mehr zu einem Mammakarzinom als verheiratete Frauen und SCHWAIGER und HERFAHRT (1968) berichten, daß dieses Tumorleiden bei Spätverheirateten ebenso häufig ist wie bei ledigen Frauen. Nach DUNN (1969) ergibt sich folgendes "Karzinom-Familienstand-Verhältnis":

Ledige Frauen: Verheiratete Frauen = 1,35-2,3 : 1.

6. SOZIALSTATUS UND MAMMAKARZINOM

Das Mammakarzinom tritt bevorzugt bei Frauen der sozial gehobenen Schichten auf.

STOCKS (1958) untersuchte die Häufigkeit des Mammakarzinoms in verschiedenen sozialen Schichten in England und Wales mit dem Ergebnis, daß die stärkste Frequenz bei Frauen der wohlhabenden Gesellschaft gefunden wurde. Dabei ergab sich eine stufenweise Abnahme der Inzidenz bis zu niedrigeren Sozialgruppen. Dieser Unterschied wurde auch dann noch beobachtet, wenn in infertile und fertile verheiratete Frauen gegliedert wurde. - In Japan kamen SEGI (1957), in Frankreich SCHWARTZ, DENOIX und ROUQUETTE (1958) zu gleichen Ergebnissen. Als wesentliche Ursache der höheren Karzinomrate der besser gestellten Gesellschaftsschichten werden spätere Heirat, geringe Kinderzahl, geringe oder zumeist gänzlich fehlende Stillgewohnheit angegeben (BERTINI und BER, 1964).

Ein evidentestes und gleicherweise ethnologisch wie epidemiologisch aufschlußreiches Beispiel zu dieser Frage erbrachten Studien von KHANOLKAR (1950, 1955) und PAYMASTER (1956, 1964) an indischen Frauen unterschiedlicher religiöser und sozialer Gruppen: Danach ist das Mammakarzinom bei der armen Bevölkerung, den Hindus und Moslems prozentual weit seltener als in der wohlhabenden Schicht der Parsen, die von allen Tumoren in 50 % an Brustdrüsenkrebsen erkranken. Die Parsen haben die Ge-

wohnheiten der Inzucht, sie heiraten spät, im Mittel mit 25 Jahren und haben wenig Kinder, die sie gewöhnlich nicht stillen. Dagegen heiraten die Hindu-Frauen mit 16 Jahren und erzeugen viele Kinder, die sie säugen. Diese Lebensgewohnheiten finden in einer stufenweise sich steigernden Frequenz des Mammakarzinoms bei Hindus, Moslems, Christen und Parsen ihren Ausdruck.

Weitere Beziehungen lassen sich aus der Koinzidenz von hohem Fettverbrauch in der Bevölkerung verschiedener Länder, Adipositas und sozialer Klasse ableiten. Frauen niederer sozialer Schichten sind 3 bis 4-mal übergewichtiger als andere und neigen häufiger zur Entwicklung eines Mammakarzinoms. Das betrifft vor allem Negerinnen, die postmenopausal in der Regel fettleibig sind (WYNDER, 1969). - Der Autor vermutet in diesen Fällen eine größere Sensibilität gegenüber Östrogenrezeptoren.

7. ÜBER KONSTITUTIONELLE UND GENETISCHE FAKTOREN

BEIM MAMMAKARZINOM UND DAS ERKRANKUNGSRISIKO

BEI FAMILIÄRER BELASTUNG

Etwa seit Mitte des 19. Jahrhunderts wird kasuistisch über sogenannte Krebsfamilien berichtet, d.h. über ungewöhnliche Häufungen von Karzinomen eines oder verschiedener Organe in der Generationenfolge einer Familie. Kumulationen dieser Art treffen auch für das Mammakarzinom zu: So beschreibt SIBLEY (1859) eine Familie, in der Mutter und 5 Töchter an einem Mammakarzinom verstorben sind, das bei allen 6 Erkrankten in der linken Brustdrüse lokalisiert war. - Der Anthropologe und Chirurg Paul BROCA (1824 bis 1880) fertigte einen Stammbaum seiner eigenen Familie von 1768 bis 1856 über 5 Generationen an und stellte fest, daß 15 von 24 Frauen an einem Karzinom und davon 10 Frauen an Mammakarzinom verstorben waren. PAGET (1887) gelangt aufgrund von Untersuchungsreihen zu der Überzeugung, daß das Auftreten eines Mammakarzinoms z.T. einer ererbten Disposition zuzuschreiben sei. Die Bedeutung dieser Forschungsrichtung wird ferner, aus zwei Kasuistiken des neueren Schrifttums deutlich: WOOD und DARLING (1943) berichten von einer Familie, in der das Mammakarzinom beidseitig und durchschnittlich im Alter von 32 Jahren während vier Generationen aufgetreten war. In der vierten Generation zeigte sich das Mammakarzinom bei einer Frau im Alter von 18 Jahren. VAN DEN BERG (1950) erwähnt eine Patientin, die ein Karzinom in der einen Mamma mit 45 Jahren und in der anderen Mamma 9

Jahre später entwickelte. Diese Frau hatte 2 Töchter, die beide gleichfalls an einem bilateralen Mammakarzinom erkrankten. Bei der einen Tochter trat das Mammakarzinom zuerst mit 26 Jahren auf und bei der anderen Tochter im Alter von 39 Jahren. Die erste Tochter hatte wiederum eine Tochter, die ebenfalls, und zwar mit 36 Jahren ein Mammakarzinom bekam.

So wichtig diese Stammbaumforschungen über mehrere Generationen für die Krankheitsdisposition sind, so wenig geben sie ein Querschnittsbild über die allgemeine Bedeutung genetischer Einflüsse auf Inzidenz, Zeitpunkt des Auftretens und spezielle epidemiologische Fragen. Diese werden heute mit statistischen Methoden beantwortet, wobei die Gefahr einer Selektion unter den Probanden zu berücksichtigen ist, die sich beispielsweise darin äußern kann, daß eine lebende Tochtergeneration noch nicht bis zu Ende beobachtet worden ist, oder daß sich die Eltern schon in der steil ansteigenden altersbezogenen Karzinomrate befinden. Fehlerquellen entstehen auch durch falsche und unzuverlässige Angaben bei Befragungen oder durch ein inadäquates, sozial, ökonomisch oder genetisch einseitig beeinflusstes Kontrollkollektiv.

Auch angesichts dieser Vorbehalte haben epidemiologische Studien an mehreren tausend Erkrankten an Mammakarzinom zahlreicher Autoren zu weitgehend übereinstimmenden Feststellungen geführt: Diese besagen, daß für das Karzinom der weiblichen Brustdrüse eine familiäre Disposition gegeben sein kann. Diese äußert sich in einer Häufung dieses Tumors in nachfolgenden Generationen und

darin, daß Töchter im Mittel 10 Jahre früher an Mammakarzinom erkranken als deren Mütter. Diese Gesetzmäßigkeiten sind für zahlreiche Länder bestätigt worden.

Im Jahre 1908 zog WILLIAMS ähnliche Schlüsse, nachdem er in einer Beobachtungsreihe in 24,2 % eine erbliche Karzinombelastung vorwiegend bei Frauen fand, deren Elternteile an Karzinom verstorben waren. - WAINWRIGHT (1931) berichtet über die Häufigkeit von Karzinomen bei Eltern, Brüdern und Schwestern von 784 Frauen mit Mammakarzinom und 576 Kontrollen: Unter den Eltern der Probanden ist das Karzinom etwas häufiger, ebenso unter Brüdern und Schwestern. Mehrere Karzinome (3 oder 4) in einer Familie fanden sich nur unter den Karzinomträgerinnen. WAALER (1932) stellte die Todesursachen der Verwandten von 6.000 Krebskranken in Norwegen fest und fand, daß das Mammakarzinom unter Geschwistern von gleicherweise Erkrankten viel häufiger ist als unter Geschwistern von Probanden mit Karzinomen anderer Organe. WASSINK (1935) studiert diese Fragen in Holland und ermittelte in Familien mit Mammakarzinomen in 58 % aller weiblichen Verwandten einen derartigen Tumor. Dagegen ist das Mammakarzinom mit 10 - 12 % in der gesamten weiblichen Bevölkerung dieses Landes vertreten. - Über sehr ähnliche Ergebnisse aus der Sowjetunion berichtete MARTYNOVA (1937) sowie DERRA und BLITTERSDORF (1940). Von JACOBSEN (1946) wurden in Dänemark die Familien von 200 Mammakarzinom-Patienten einer sorgfältigen genealogischen Analyse unterworfen, wobei er feststellte, daß ein Karzinom am häufigsten unter den Eltern, seltener unter Großeltern und Geschwistern der Eltern und selten unter Geschwistern der

Probanden ist. Der Autor folgert aus seinen Untersuchungen, daß das Mammakarzinom wahrscheinlich vererblich ist, und daß die Neigung an diesem Leiden zu erkranken mit einer hereditären Disposition für ein endogenes Karzinogen in Zusammenhang steht. - Für England und Wales stellten PENROSE, MACKENZIE und KARN (1948) bei Exploration in Familien von 510 Frauen mit Mammakarzinom fest, daß die Erwartungsrate bei diesem Kollektiv weit höher liegt als bei den errechneten Mortalitätsraten des Landes. Die anwachsende Häufung des Tumors bei Müttern und Schwestern wird als Ausdruck einer familiären Disposition aufgefaßt.

SMITHERS (1948) untersuchte unter dispositionellen und genetischen Aspekten 459 Mammakarzinom-Patienten und vier Jahre später 556 Erkrankte (SMITHERS, RIGBY-JONES, GALTON und PAYNE, 1952), von denen 29 gegenüber einer Erwartungsrate von 13,9 angaben, daß deren Mütter an Karzinomen der Brustdrüse verstorben waren.

In Italien interviewten BUCALOSSI, VERONESI und PANDOLFI (1954) 230 Frauen mit Mammakarzinomen, um die Häufigkeit dieses Tumors unter deren Verwandten festzustellen. Im Vergleich zu einer sozial-adäquaten Kontrollgruppe fanden die Autoren 3-mal so viel Mammakarzinome unter den Verwandten der Erkrankten als unter den Kontroll-Patienten.

Weitere Untersuchungen an unterschiedlich großen Kollektiven und mit ähnlichen Schlußfolgerungen liegen von MORSE (1951), KILGORE, BELL, AHLQUIST (1956), BUCALOSSI

und VERONESI (1957), MACKLIN (1959), MOORE und LEWIS (1964), CLOSE und MAXIMOV (1965), MOON, WOODROW, ALIAPOULIOS und WILSON (1967) sowie von KESSLER (1968) und REICHLE (1968), LEIS (1970) und HAYWARD (1970) vor.

ANDERSEN, GOODMAN und REED (1958) stellten in USA (Minnesota) unter den Verwandten von 544 Frauen mit Mammakarzinom und zwar nicht durch Befragen, sondern anhand schriftlicher Aufzeichnungen (Briefe, Totenscheine) fest, daß eine höhere Karzinomrate unter den Müttern nicht bestand, dagegen wiesen die Schwestern ein signifikant höheres Tumorvorkommen auf. Dieses abweichende Ergebnis bezüglich der Karzinomfrequenz bei Müttern in krebsbelasteten Familien ist durch die Unzuverlässigkeit der schriftlichen Angaben zu erklären.

LILIENFELD (1963) beobachtete in Familien von Mammakarzinom-Patienten fast doppelt so häufig ein Mammakarzinom, vorwiegend unter den Töchtern und Müttern, wie in karzinomfreien Familien. Er fand ferner, daß das Risiko einer Mammakarzinom-Entwicklung für die Schwestern von Mammakarzinom-Patienten ca. 2-mal so hoch war wie für die weibliche Gesamtbevölkerung (Tab. 2).

Tab. 2: Zusammenfassung der Untersuchungsergebnisse
über die familiäre Häufung des Mammakarzinoms

Autor	Jahr	beob- achtete Fälle	Vorherrschenden oder Mortalität des Mamma- karzinoms unter					
			Müttern von Mamma- karzinom-Patienten			Geschwistern von Mammakarzinom-Pat.		
			beob- achtet	erwar- tet	Quo- tient	beob- achtet	erwar- tet	Quo- tient
JACOBSEN	1946	200	21	7	3,0	13	5	2,6
PENROSE u.Mitarb.	1948	300	25	11	2,3	23	7	3,3
PASSEY u.Mitarb.	1952	585	23	20	1,1	-	-	-
SMITHERS	1952	556	29	13,9	2,1	-	-	-
WOOLF	1955	200	4	2,1	1,9	8	3,2	2,5
ANDERSON u.Mitarb.	1958	544	9	7,7	1,2	28	12,4	2,3
MURPHY u.Mitarb.	1959	200	7	3	2,3	2	6	0,3
MACKLIN	1959	295	11	5,6	2,0	14	5	2,8
WYNDER u.Mitarb.	1960	134	4	2,0	2,0	11	4	2,8

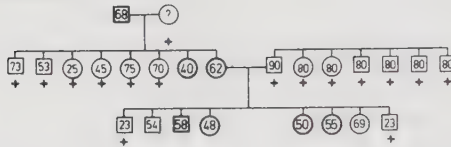
Der Quotient gibt das Verhältnis zwischen den tatsächlich beobachteten Mammakarzinomen zu den rein nach der Häufigkeit erwarteten wieder; der Quotient liegt bis auf eine Ausnahme weit über 1.

Wie man sieht, ist also das Risiko, an einem Mammakarzinom zu erkranken, bei den Müttern und Schwestern der Mammakarzinom-Patienten 2 - 3-mal größer als bei der Gesamtbevölkerung zu erwarten ist. LILIENFELD (1963) glaubt, daß diese Ergebnisse auf einen Einfluß genetischer Faktoren oder im Hinblick der familiären Häufungen auf bestimmte biotopisch gebundene Umweltfaktoren hinweisen. - In diese Richtung zielen die fundierten Studien von PAPADRIANOS, HAAGENSEN und COOLEY (1967) an 1.802 Frauen mit Mammakarzinom, auf deren Teilergebnisse in Zusammenhang mit der Altersgruppierung eingegangen wurde (Abschn. 4.3.): Die Feststellung, daß 9 % der Mütter der Mammakarzinom-Patientinnen selbst ein Mammakarzinom hatten, betrachten die Autoren als ein überzeugendes Symptom für den f a m i l i ä r e n C h a r a k t e r d e s M a m m a k a r z i n o m s. Diese 9 % seien 2-mal höher als die durchschnittliche Mammakarzinom-Häufigkeit der weiblichen Bevölkerung. Sie geben ferner zu bedenken, daß man diesen Prozentsatz noch höher einschätzen könne, da wahrscheinlich einige der befragten Mütter später an einem Mammakarzinom erkranken. Ein gleichfalls höherer Anteil der Schwestern von Mammakarzinom-Patienten sei auch dem Risiko ausgesetzt, später ein Mammakarzinom zu entwickeln.

In welcher Weise familiäre Belastungen auftreten können, demonstrieren zwei über 3 Generationen verfolgte Stammbäume (Abb. 16), aus denen zugleich das für diese Probleme wichtige und differierende Erkrankungsalter hervorgeht. Dabei ist auffällig, daß in der jüngsten Generation die Karzinome früher auftreten und eine Neigung zur

Ausbildung bilateraler Karzinome deutlich wird.

FAMILIE Z



FAMILIE S

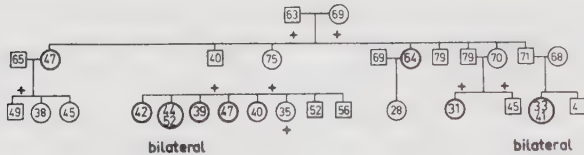


Abb. 16: Stammbaum zweiter Familien nach PAPADIANOS, HAAGENSEN und COOLEY (1967). Konturierte Kreise stellen Mammakarzinome bei Frauen, konturierte Rechtecke Mammakarzinome bei Männern dar, die Zahlen beziehen sich auf das Erkrankungsalter.

Anhand eines weiteren Stammbaumes und angesichts der Ergebnisse des Schrifttums resümiert HAAGENSEN (1971), daß das Mammakarzinom bei einer familiär-genetischen Bindung die nachfolgende Generation nicht nur prädisponiert, sondern daß der Tumor früher, häufiger und öfter bilateral auftritt, wobei die Frequenz der Mammakarzinome bei Männern in diesen Familien ebenfalls höher ist.

7.1. Mammakarzinom bei Zwillingen

Eindrucksvolle Einzelbeobachtungen von Karzinomen gleicher Art und gleicher Lokalisation bei Zwillingen haben dieser Forschungsrichtung neue Impulse gegeben, wenn auch der direkte hereditäre Einfluß auf die Karzinogenese überschätzt worden ist. Nach v. VERSCHUER (1964) ergibt sich eine häufigere Konkordanz bezüglich Art und Lokalisation des Tumors bei eineiigen Zwillingen nur für das Magenkarzinom, dagegen sind diese Übereinstimmungen beim Mammakarzinom statistisch fraglich und bei anderen Tumoren nicht gegeben. Daher ist verständlich, daß NIELSEN und CLEMMESSEN (1958) - unter 336 Zwillingspaaren nur ein monozygoten weibliches Paar mit konkordanten Mammakarzinomen feststellten. Nach HARVALD und HAUGE (1963) wurden unter 164 eineiigen Zwillingspaaren in 4 Fällen ein Karzinom der Brustdrüsen gefunden, unter 340 zweieiigen Zwillingen waren 6 Paare an diesem Tumor erkrankt.

8. GEOGRAPHISCHE PATHOLOGIE UND VORKOMMEN DES MAMMA- KARZINOMS IN BESTIMMTEN BEVÖLKERUNGSGRUPPEN

Die Darstellung der außerordentlich unterschiedlichen Mortalitätsfrequenz an Mammakarzinom in den Ländern der Erde (Abb. 4) gibt sinnfällig zum Ausdruck, welche Bedeutung die geographische Pathologie und Epidemiologie für diese Erkrankung gewonnen hat. Daraus geht hervor, daß mit Ausnahme von Japan das Mammakarzinom in höher entwickelten Ländern häufiger ist als in weniger differenzierten Bevölkerungsräumen. In Europa inkliniert der Nordwestttteil, d.h. die um die Nordsee situierten Länder viel mehr zu Mammakarzinomen als die südlichen und südöstlichen Staaten (Abb. 5). Eine Aufgliederung der Vereinigten Staaten in Bundesländer und die Bestimmung der jeweiligen Mortalitätsraten von 1959 bis 1961 macht deutlich, daß die höchste Sterblichkeitsrate im Nordosten (New York, Pennsylvania, Ohio, Connecticut u.a.) und im Mittelwesten (Minnesota, Iowa, Illinois, Wisconsin u.a.) festgestellt wurde und die niedrigste Rate den Südstaaten vorbehalten ist. Die größten Unterschiede der Mortalitätsfrequenz wurden zwischen New York mit den höchsten und Alaska mit dem niedrigsten Wert nachgewiesen.

Diese gruppenbezogenen Aussagen behalten solange Gültigkeit, solange das Individuum den endogenen und exogenen Einflüssen seines ihm angestammten Lebensraumes unterliegt. Mit einem Wechsel von einem Land mit niedriger

Tumorzinzidenz in ein Land mit höherer Tumorrare und -mortalität kann eine allmähliche, wenn auch nicht komplette Adaptation an die Gesetzmäßigkeiten des Gastlandes eintreten.

8.1. Mammakarzinom bei der einheimischen und bei der eingewanderten Bevölkerung der USA

Aus den statistischen Untersuchungen über Häufigkeit und Mortalität des Mammakarzinoms ist die gegenwärtige epidemiologische Situation dieser Erkrankung in den Vereinigten Staaten aufgezeigt worden. USA steht nach SEIDMAN (1969) an der 12. Stelle der länderbezogenen Mortalitätsfrequenz, wobei sich bemerkenswerte Unterschiede in den Gruppen der heterogenen Bevölkerung dieses Landes erkennen lassen. Man unterscheidet auch in epidemiologischer Hinsicht neben der weißen Bevölkerung die sog. Caucasians, das heißt ein Völkergemisch aus Portugiesen, Hawaier, Philippinos, Chinesen, Koreaner, Samoaner u.a., die durch eine gleichbleibende Mortalitätsrate gekennzeichnet sind, während die Non-Caucasians, zu 92 % Neger, eine geringe Aszendenz aufweisen. -

Es stellt sich die Frage, wie die Häufigkeit und Mortalitätsraten von Frauen anderer Länder ist, die nicht in den USA geboren sind und dort als Emigranten leben?

Nach McMAHON (1960) sind die Todesraten infolge eines Mammakarzinoms um 30 % höher unter der einheimischen

als unter der ausländischen Bevölkerung von New York City. HAENSZEL (1961) wies nach, daß das Mammakarzinom häufiger bei den in den USA geborenen Frauen auftritt als bei den in die USA eingewanderten Frauen.

Eingewanderte Polen haben in ihrem Mutterland eine standardisierte Mortalität an Mammakarzinom von 8,5 auf 100.000 Frauen für 1962/1963 festgestellt und befinden sich in USA in einem Land mit 21 Karzinomtoten auf 100.000 Frauen (SEIDMAN, 1959). Nach STASZEWSKI und HAENSZEL (1965) nimmt die Sterblichkeit an Mammakarzinom bei eingewanderten Polinnen in USA vom 35. Jahr an in allen Altersgruppen zu und übersteigt schließlich die Mortalität der Frauen an demselben Leiden in ihrem Heimatland.

Eingewanderte Italienerinnen unterliegen ähnlichen Gesetzmäßigkeiten, wenn auch die standardisierte Mortalitätsfrequenz an Mammakarzinom im Mutterland mit 15 auf 100.000 Frauen wesentlich höher liegt als in Polen. Unterschiede bleiben gegenüber der einheimischen Bevölkerung der USA bis zum 55. Lebensjahr erhalten (STASZEWSKI und HAENSZEL, 1965).

Emigrierte Japaner und deren Nachkommen in den USA passen sich ansteigend an die standardisierten Brustkrebsraten des Gastlandes an, wenngleich die Mammakarzinomfrequenz der amerikanischen Frauen nicht erreicht wird (BRESLOW, 1964; HAENSZEL und KURIHARA, 1968). BUELL und DUNN (1965) verglichen sodann die Karzinommortalitätsrate unter den in Kalifornien lebenden j a p a n i -

s c h e n E i n w a n d e r e r n und zwar von deren ersten, d.h. eingewanderten und zweiten, in USA geborenen Generation. Sie konnten hierbei die interessante Feststellung machen, daß unter jeder nachfolgenden Generation der japanischen Einwanderer die Karzinommortalitätsrate, besonders die der Magen-, aber auch die der Mammakarzinome, dazu neigt, sich derjenigen der einheimischen weißen Bevölkerung anzugleichen. Ein Anwachsen der Mammakarzinom-Morbiditätsrate unter den nach Kalifornien und Hawaii eingewanderten Japanern stellten WYNDER und HOFFMAN (1967) fest und vermuten, daß eine Veränderung in der Grundnahrung von Bedeutung sei. Die Autoren bemerken hierzu, daß der durchschnittliche Fettverbrauch der Japaner in Japan ungefähr 10 % der gesamten Kalorienzufuhr ausmache und sich zumeist aus ungesättigten Fettsäuren zusammensetze, während in den USA dieser über 40 % der gesamten Kalorienzufuhr betrage und sich mehr aus gesättigten Fettsäuren zusammensetze. Der Fettkonsum stehe mit dem Mammakarzinom dadurch in Beziehung, daß er eine größere Empfindlichkeit der Rezeptoren gegen Östrogene verursache. So fand er bei Amerikanerinnen mit Mammakarzinom eine größere Neigung zur Adipositas und bei Japanerinnen mit Mammakarzinom eine stärkere Entwicklung des subkutanen Fettgewebes und größere Brustdrüsen als bei tumorfreien Kontrollen (WYNDER, 1969). Ferner weist der Autor - wie auch LEIS (1970) - auf Beziehungen zwischen Nahrungsaufnahme und Sekretion von Hormonen hin, da Karzinome endokriner Drüsen ebenso wie Mammakarzinome in Japan sehr selten sind.

Weitere Untersuchungen über die Frequenzänderung des Karzinoms bei Japanerinnen in Hawai teilen SMITH (1956) und die Hawai-Cancer-Commission (1968) mit.

BUELL (1965) fand unter den in Kalifornien eingewanderten Chinesen eine Mammakarzinom-Mortalitätsrate von 6,8 pro 100.000 Einwohner, verglichen mit 5,3 pro 100.000 Einwohner unter den Japanern und 27,6 pro 100.000 Einwohner unter der einheimischen weißen Bevölkerung.

CLEMMESSEN und NIELSEN (1952) sowie CUTLER und HAENSZEL (1954) konnten in den USA ein deutlich höheres Mammakarzinom-Vorkommen in städtischen als in ländlichen Wohngebieten beobachten, ein Faktor, der für die starke Frequenz dieses Tumors in den Nordstaaten der USA mit dominierender Verstädterung bemerkenswert ist. Zu gleichen Ergebnissen kamen LEWIN, HAENSZEL, CARROL, GERHARDT, HANDY und INGRAHAM (1960).

8.2. Besonderheiten des Mammakarzinoms in verschiedenen Ländern und Bevölkerungsgruppen

1. Finnland weist im Vergleich zu den skandinavischen Ländern Dänemark, Schweden und Norwegen eine niedrige Karzinomfrequenz der Mamma auf. Nach SEGI und KURIHARA (1962) ergeben sich ethnologische Beziehungen zwischen den im Norden von Norwegen und Schweden ansässigen Lappen mit mongoloider Abstammung und den Finnen, die nur relativ selten, wenn auch vergleichsweise häufiger als die Japaner an Brustdrüsenkrebs erkranken.
2. In Island ist das Mammakarzinom auch heute noch selten, zeigt jedoch nach SNAEDAL (1964) ansteigende Tendenz, so daß hinsichtlich der Morbidität in den skandinavischen Ländern Schweden (1958) die erste Stelle einnahm, gefolgt von Dänemark (1953 - 1957), Norwegen (1953 - 1954), Island (1946 - 1955) und Finnland (1954). - Dabei zeigt das Mammakarzinom in Dänemark mit zunehmendem Lebensalter eine Progression, die der Morbidität der Angaben aus New York und Connecticut entspricht (n. HAAGENSEN, 1957) (vgl. Abb. 17).
3. Mammakarzinom bei Eskimos: Nach FIBIGER (1923) hat BERTELSEN im Jahre 1904 bei einer Frau aus Grönland ein Mammakarzinom diagnostiziert, das das erste histologisch gesicherte Karzinom bei einem Eskimo überhaupt darstellt. Unter 8.632 Yupik Eskimos aus dem Südwesten Alaskas konnte FORTUINE (1969) bei 82 Erkrankten 85 Tumore feststellen.

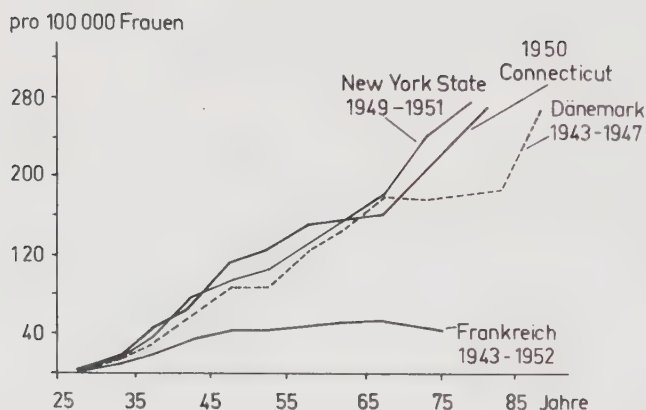


Abb. 17: Das auf 5-Jahres-Gruppen aufgeteilte Mammakarzinom-Vorkommen in Dänemark, Frankreich sowie in den Staaten New York und Connecticut (n. HAAGENSEN, 1957).

Der Beobachtungszeitraum erstreckt sich auf 10 1/2 Jahre (1957 bis 1967). Histologisch wurden 4 Mammakarzinome bei 4 Frauen nachgewiesen. Bei einer Frau lag gleichzeitig ein Mamma- und ein Pankreaskarzinom vor. Bisher sind insgesamt in Nordamerika und Kanada unter Eskimos 16 Mammakarzinome gesehen worden (vgl. Tab. 3), wobei die Seltenheit dieses Karzinoms wiederum an das ethnologische Verhalten der ostasiatischen Völker erinnert.

Tab. 3: Vorkommen von Mammakarzinom bei Eskimos

Autor	Jahr	Land	Anzahl der Mammakarzinome
FIBIGER	1923	Grönland	4
GOTTMAN	1960	Alaska	1
SCHAEFER	1960	Kanada	-
THOMAS	1961	Labrador	1
LEDERMAN	1961	Kanada	2
HURST	1963	Alaska	4
FORTUINE	1969	Südwesten von Alaska	4

4. In Polen liegen die Todesraten an Mammakarzinom niedrig, wobei selbst städtische Wohngebiete unterdurchschnittlich vertreten sind. Daneben findet sich ein auffälliges Stadt-Land-Gefälle (STASZEWSKI und HAENSZEL, 1965).

5. Jugoslawien: Die standardisierte Mortalitätsrate pro 100.000 Frauen liegt in diesem Lande mit 18,6 zwar unter dem Mittel vieler europäischer Länder, zeigt aber auch hier von 1958 bis 1967 einen Anstieg (KRAJINOVÍČ und DUCIC, 1971). Für den unterschiedlichen Bevölkerungs- und Landwirtschaftscharakter kennzeichnend sind auch die ausgeprägten Differenzen der Krebsmortalität in den einzelnen Republiken, die vom Norden nach dem Süden abnimmt. Im Norden führen Slowenien mit 15,5 pro 100.000 Frauen, gefolgt von Kroatien mit 13,2, danach Serbien mit 8,6, Montenegro mit

3,7, Mazedonien mit 3,5 und Bosnien-Herzegowina mit 2,3 (ermittelte Werte für 1967). - Mit detaillierten Fragen der Brustkrebs-Epidemiologie in Slowenien von 1965 bis 1967 befand sich die Untersuchung von RAVNIHAR, MACMAHON und LINDTNER (1971).

6. Ostasiatische Völker: Japan, Indonesien, Thailand

Die standardisierte Mortalitätsrate in Japan liegt zwischen 3,7 und 3,9 pro 100.000 Frauen und zählt zu der niedrigsten in allen Ländern der Erde (SEGI, 1957; SEIDMAN, 1969). Dabei steigt die Morbidität mit zunehmendem Lebensalter auf nur geringe Werte an und liegt im 70. Jahr bei 8,0/100.000 Frauen (n. DORN, 1952; vgl. Abb. 18). Nach WYNDER, KAJITANI, KUNO, LUCAS, DE PALO und FARROW (1963) ist nicht nur die geringgradige Inklinaton zu dieser Erkrankung bemerkenswert, sondern die Tatsache, daß Japanerinnen nach therapeutischen Eingriffen eine bessere Überlebenschance haben. In vergleichenden Studien zwischen Erkrankten aus dem Memorial Hospital in New York und aus Tokio fanden die Autoren bei gleichen Parametern eine 5-Jahres-Überlebensrate der Japanerinnen von 74 % gegenüber 60 % in New York. - BERTINI und BER (1964) weisen auf die starke Inzidenz des Brustdrüsenkarzinoms in Ländern mit hohem Lebensstandard hin. Zwar ist dieser Tumor in Japan selten, aber er tritt unter der Bevölkerung mit hohem Lebensstandard auf.

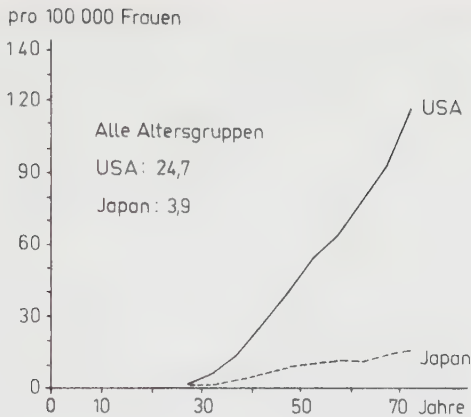


Abb. 18: Das Mammakarzinom-Vorkommen in Japan und den USA im Jahre 1947 (n. DORN, 1952).

Über das Mammakarzinom in Thailand vgl. VELLIOS (1955). Aus Indonesien berichtet KOUWENAAR (1951) über histologisch verifizierte Karzinome bei Chinesinnen, Japanerinnen und den einheimischen Batak-Frauen mit der geringsten Frequenz.

7. Mammakarzinom bei jüdischen Frauen

Das Land Israel hat eine der höchsten standardisierten Mortalitätsraten aller Länder und folgt mit 23,7 pro 100.000 Frauen an 3. Stelle Dänemark und England. Damit liegt die Frequenz auch höher als bei

der weißen Bevölkerung von New York-City (SMITHERS, RIGBY-JONES, GALTON und PAYNE, 1952; NEWILL, 1961). In Israel ist das Mammakarzinom bei Frauen orientalischer Herkunft häufiger (CASPER, 1955). Beziehungen zwischen Karzinom- und Mastopathie-Frequenz und Geburtsland jüdischer Frauen fanden BERTINI und BER (1964), indem Jüdinnen aus Europa, USA und Israel die oben genannte hohe Mortalitätsrate haben, dagegen Frauen dieser Rasse aus islamischen Ländern weit seltener an einem Mammakarzinom erkrankten und starben. Die Autoren schreiben den Umgebungsfaktoren in der Mammakarzinom-Entstehung eine bedeutende Rolle zu. So gibt es einen großen Unterschied zwischen den yemenitischen Frauen, die aus Yemen nach Israel einwanderten und solchen Frauen, die in Israel geboren und erzogen wurden. Die letzteren heiraten in einem späteren Lebensalter, gebären wenig Kinder, stillen kurze Zeit und haben einen höheren Lebensstandard. Das gleiche Phänomen betrifft jüdische Frauen aus dem Irak, bei denen das Brustdrüsenkarzinom häufiger ist als bei yemenitischen Frauen mit einfachen Lebensgewohnheiten.

8. Negerstämme in Afrika und farbige Bevölkerung der USA

Nach DORN (1955) wird das Mammakarzinom nicht selten unter den Negerstämmen in Westafrika oder den Bantustämmen in Südafrika beobachtet, obgleich exakte Angaben über die Häufigkeit des Mammakarzinoms aus

diesen Ländern fehlen. In diesem Sinne spricht auch die hohe Frequenz des Karzinoms der Mamma virilis in den Ländern Afrikas (vgl. Abschn.). - WYNDER, BROSS und HIRAYAMA (1960) zeigen auf, daß in den USA das Mammakarzinom-Vorkommen unter den Negerinnen um 60 % niedriger liegt als unter den weißen Frauen.

Aufgrund von vergleichenden Feststellungen verschiedener Stärke und Bundesländer der USA heben DONEGAN (1967) und LEIS (1970) hervor, daß das Mammakarzinom bei weißen Frauen der USA häufiger ist als unter der farbigen Bevölkerung. Die mittleren Morbiditätsraten lauten nach Mitteilung des US-Dept. of Health, Welfare and Education pro 100.000 Frauen 72,6 für den weißen und 53,9 für den farbigen Anteil der weiblichen Bevölkerung. Dabei wird erwähnt, daß die Mortalitätsraten im Alter von 45-49 Jahren höher liegen und später abfallen.

9. LOKALISATION DES KARZINOMS IN DER MAMMA IM HINBLICK AUF DIE METASTASIERUNGSFREQUENZ

Das Karzinom der Brustdrüse stellt in der Regel einen lokalisierten Prozeß dar, der sowohl eine Seiten- wie auch die für die Prognose wichtige Quadrantenlokalisation erlaubt. In seltenen Fällen imponiert dieses Tumorleiden als multizentrisch in einer Brustdrüse oder als bilaterale primäre Erkrankung, auf deren Gesetzmäßigkeiten in Abschn. 10 eingegangen wird.

9.1. Seitenlokalisation

Während in früheren Untersuchungen zu dieser Frage eine seitengleiche Frequenz angenommen wurde, haben Reihenuntersuchungen an Mammakarzinomen zahlreicher Autoren eindeutig eine geringgradige Bevorzugung der linken Brustdrüse ergeben.

BUSK und CLEMMENSEN (1947) fanden anhand von 4.139 Mammakarzinomen 2.117 auf der linken, 1.908 Karzinome auf der rechten Seite. Ähnliche Relationen fand HARNETT (1948). ROBNETT, JONES und HAZARD (1950) stellten mit 52,5 %; SHIMKIN, LUCIA, STONE und GLENN BELL (1952) mit 51,7 % und BERKSON, HARRINGTON, CLAGETT, KIRKLIN, DOCKERTY und McDONALD (1957) mit 52,1 % der Fälle ein Überwiegen der linken Seite fest. Gleiche Ergebnisse

erzielten LUCASSON und ZIEROTT (1964) mit 51,2 % und DONEGAN (1967) mit 52 % zugunsten links. - GARFINKEL, CRAIG und SEIDMAN (1959) kamen zu gleichen Ergebnissen und heben jedoch hervor, daß das Karzinom der Mamma virilis bevorzugt auf der rechten Seite lokalisiert sei. Neuere statistische Untersuchungen über das männliche Brustdrüsenkarzinom widersprechen dieser Behauptung. - LANE-CLAYTON (1926) vermuten bei der Lage des Karzinoms auf der linken Seite einen Schutzeffekt des rechten Armes vor Traumen. HAAGENSEN (1957) bezweifelt diese Erklärung, da für die Realisation eines Mammakarzinoms traumatische Einflüsse keine Bedeutung haben.

In nachstehender Übersicht (Tab. 3) werden in Anlehnung an KESSLER (1968) die Rechts-Links-Relationen auf 100 bezogen.

Tab. 3:

Autor	Land	Jahre	rechte Mamma	linke Mamma
FELLENBERG	Schweiz	1940	100	113
BUSK und CLEMMESSEN	Dänemark	1942-1946	100	111
ROBNETT, JONES und HAZARD	Cleveland	1950	100	110
HULTBORN und TÖRNBERG	Stockholm	1930-1950	100	104
FISCHER und LÜSCHER	Zürich	1940-1960	100	130
CLEMMESSEN	Dänemark	1950	100	107
HAAGENSEN	USA	1915-1955	100	107

CLEMMESSEN (1950) unterstreicht, daß dieses Links-Rechts-Verhältnis während des Lebens erhalten bleibt und nicht von einer Änderung des Familienstatus - ledig, verheiratet - beeinflußt wird.

9.2. Quadrantenlokalisation

Zur Bestimmung der Topik einer lokalisierten Brustdrüsenerkrankung wurde die Oberfläche des Drüsenkörpers in 4 Quadranten und in eine zentrale Zone um die Mamille eingeteilt, und zwar in einen oberen äußeren und inneren und in einen unteren äußeren und inneren Quadranten. Diese 5 Zonen dienten seit Jahrzehnten der Ortsbestimmung und ergaben eine eindeutige Bevorzugung des der Axilla benachbarten Gebietes, des oberen und äußeren Quadranten bei Tumorerkrankungen, insbesondere bei Mammakarzinom.

Studien zur Angioarchitektur der weiblichen Brustdrüse (WEITZEL und BÄSSLER, 1970) zeigten, daß hier ein dicht vaskularisierter Sektor vorliegt, der die stärkere Entwicklung des Drüsenparenchyms in diesem Gebiet verständlich macht und für ein vermehrtes Auftreten von Erkrankungen disponiert.

Wichtiger als diese patho-anatomischen Gegebenheiten sind die Beziehungen zwischen der Topik des Karzinoms in der Mamma und dessen Prognose. Daher vertreten HAA-GENSEN, BHONSLAY, GUTTMANN, HABIF, KISTER, MARKOWITZ, SANGER, TRETTER, WIEDEL und COOLEY (1969) und HAAGENSEN

(1971) angesichts der topisch-gebundenen Metastasierungsraten bei Karzinomen in die Mammariakette die Vorstellung einer weiteren und diesen Kriterien Rechnung tragenden Einteilung des Brustdrüsenkörpers in 7 Zonen: Zu den 4 Quadranten wird die zentrale zirkumareoläre Zone in dem Sinne definiert, daß dieses Gebiet die Areola und einen 1 cm breiten angrenzenden Ring der äußeren Haut erfaßt. In die Gruppe der zentralen Geschwülste werden daher auch übergreifende Neubildungen von benachbarten Quadranten gezählt. Angesichts der prognostischen Dignität fügt HAAGENSEN zwei mediane Zonen hinzu, die zwischen der Grenze der inneren Quadranten und der Medianebene durch das Sternum liegen und vom lateralen Brustbeinrand eine 3 cm breite, parasternale Zone einbeziehen. Diese umfaßt die sternalen Rippenansätze und die Interkostalräume 1 bis 6, wobei eine obere und untere Region mit der Grenze in der 5. Rippe unterschieden werden (Abb. 19).

Die prozentuale Verteilung von Mammakarzinomen in die konventionellen, bisher gebräuchlichen Zonen geht aus folgender von HAAGENSEN (1957) aufgestellter und nun erweiterter Übersicht hervor (Tab. 4).

Tab. 4: Prozentuale Verteilung der Mammarkarzinome in Quadranten der Brustdrüse

Autor und Jahr	Anzahl der Fälle	oberer äußerer Quadrant	unterer äußerer Quadrant	oberer innerer Quadrant	unterer innerer Quadrant	zentral	diffus
LANCE-CLAYTON 1928	1.354	30,6 %	8,9 %	12,3 %	4,3 %	14,3 %	4,7 %
TRUSCOTT 1947	896	46,0 %	12,0 %	20,0 %	5,0 %	13,0 %	4 % im Proc. axill.
HARNETT 1948	2.129	43,0 %	6,9 %	13,3 %	4,4 %	11,0 %	15,2 %
NOHRMAN 1949	591	47,0 %		18,0 %		35,0 %	
SWITTHERS 1952	662	47,7 %	8,8 %	14,8 %	6,0 %	22,8 %	
HAAGENSEN 1915-1942 "Presbyterian Hospi- tal"	1.421	47,4 %	10,6 %	16,2 %	6,2 %	13,8 %	5,8 %
DONEGAN 1967	764	48,0 %	11,0 %	16,0 %	6,0 %	17,0 %	
SCHWALGER und HERRFAHRT 1968	299	57,0 %	10,0 %	15,0 %	4,0 %	14,0 %	

Weitere Untersuchungen bestätigen in der Häufigkeitsverteilung des Mammakarzinoms das Überwiegen im oberen äußeren Quadranten: WANKE (1958) mit 50 - 60 %, MOORE und LEWIS (1964) mit 81 %, LEFALL, EWING und WHITE (1965) mit 63 %, URBAN (1967) mit 60 %, REICHLE (1968) mit 40 %.

Die prozentuale Verteilung in 7 von HAAGENSEN (1957, 1971) geforderten Zonen anhand von 1.007 eigenen Beobachtungen geht auf nachstehendem Schema hervor (Abb. 19).

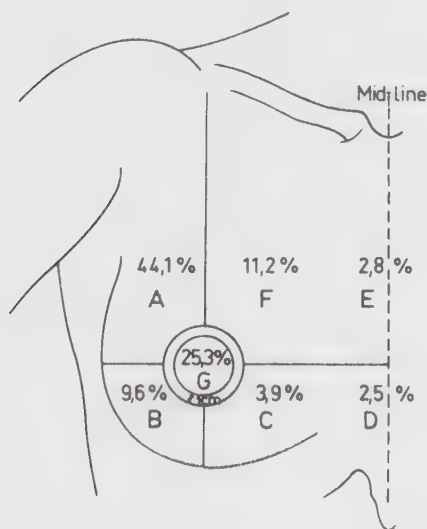


Abb. 19: Die Verteilung des Karzinoms auf die 7 verschiedenen Zonen der Mamma (n. HAAGENSEN, 1971).

Auch bei einer additiven Auswertung und Ortsbestimmung von Mammakarzinomen beider Seiten von FRICKE (1964) an 157 Mammakarzinomen und von KESSLER (1968) an 200 Brustdrüsenkrebsen stehen oberer äußerer und oberer innerer Quadrant an erster Stelle, danach folgt bei FRICKE (1964) mit 17,2 % die zentrale Zone. - Zusammenstellungen über die Lokalisation in einer lateralen und medialen Drüsenhälfte von WAISER (1955), LEONARDO (1955), LUCASSEN und ZIEROTT (1964), HEIM, LANGE, STARK und STRAUSS (1968) ergeben eine Dominanz der seitlichen Quadranten.

SOLTH, LÖHR, SCHMIDT und SAURBIER (1959) untersuchten die prozentuale Häufigkeitsverteilung des Mammakarzinoms bezogen auf die linke und rechte Mamma in Abhängigkeit der 4 Tumorstadien nach Steinthal. Dabei fanden sie in allen 4 Stadien nur ein geringfügiges Überwiegen der linken Mamma gegenüber der rechten Mamma. Hinsichtlich des links- und rechtsseitigen Auftretens der Erkrankung ergaben sich ebenfalls keine Differenzen zwischen den Anteilen der Patienten in den einzelnen Stadien.

Veränderungen in der Stadienverteilung entsprechend der Lokalisation des Mammakarzinoms (n. SOLTH u. Mitarb., 1959)

Stadien	Lokalisation links	Lokalisation rechts	Anzahl der Fälle
I	36,92 %	35,97 %	360
II	28,08 %	32,12 %	296
III	25,19 %	23,77 %	242
IV	9,81 %	8,14 %	89
Anzahl der Fälle	520	467	987

Betrachtet man schließlich noch die Prognose in Abhängigkeit von der Lokalisation des Mammakarzinoms so ist nach GOLDENBERG, BAILAR, HAYES und LOWRY (1961), IASON und PANSKY (1959), SEDGWICK und VILLE (1959) der laterale, dagegen nach RENNAES (1960) der mediale Tumorsitz prognostisch günstiger. Der untere innere Quadrant hat nach RUEF (1960) und SEDGWICK (1959) die schlechteste Prognose.

HAWKINS (1944) beobachtete eine 5-Jahres-Überlebensrate von 52,1 % bei Karzinomen in der medialen und eine von 64,6 % in der lateralen Hälfte der Mamma. URBAN (1959) berichtet, daß die zentral und medial gelegenen Mammakarzinome eine schlechtere Prognose haben als die Mammakarzinome insgesamt.

Angesichts der neuen Einteilung der Mamma in 7 Zonen nach HAAGENSEN ergaben Untersuchungen an 258 primär operabler, aber metastasierender Mammakarzinome aus dem Memorial Hospital New York (1951 - 1962) folgendes Bild (Abb. 20) (n. SEIDMAN, 1969).

Lokalisation	A	B	C	D	E	F	G
Zahl der Fälle mit Ly-Knoten-Metast.	54	9	2	29	34	19	6
% axill. Ly-Kn. Metast. allein	26	45	30	35	53	47	67
% int. Mammaria-Metast. allein	20	13	22	17	3	6	0
% beide, axill. u. int. Mammaria-Metast.	54	44	48	48	44	47	33

Daraus wird deutlich, daß Karzinome der lateralen Quadranten und der zentralen Zone bevorzugt in die Axilla metastasieren. Absiedelungen in die Mammaria-internal-Kette kommen von den Zonen C, A, D, B, das heißt von den parasternalen und inneren Quadranten bevorzugt vor. Bemerkenswert ist, daß Zone B (oberer innerer Quadrant) sowohl zu 45 % in die axillären Lymphknoten und zu 42 % sowohl in axilläre wie in Mammariaknoten abzusiedeln vermag, das heißt, daß 87 % der Metastasen die axillären Lymphknoten betrifft oder wenigstens mitbetrifft. Ebenso weisen Zentrum (Zone E) und oberer äußerer Quadrant (Zone F) hohe Metastasierungsraten in die axillären und in die Mammaria-Lymphknoten auf. Daraus ist zu folgern, daß bei Vorliegen von axillären Metastasen in fast 50 % auch die Mammariakette befallen ist!

10. BILATERALES AUFTRETEN DES MAMMAKARZINOMS

Morphologische und klinische Kriterien für den simultanen oder sukzedanen Zweittumor in der kontralateralen Brustdrüse

Während primär multizentrische Karzinome in der Pathologie des Menschen als außerordentlich selten gelten, wird das Vorkommen eines zweiten Karzinoms in der kontralateralen Mamma wesentlich häufiger als in allen anderen paarigen oder unpaaren, anatomisch oder funktionell verbundenen Organen beobachtet. Es erhebt sich daher die Frage, ob das Karzinom in der zweiten Brustdrüse unabhängig von einem primären Tumor der anderen Mamma entstanden ist und einen echten zweiten Primärtumor darstellt, oder ob es sich lediglich um die Metastase des ersten Tumors handelt. Lymphgefäße über die Mittellinie des Thorax und die Möglichkeit hämatogener Absiedlungen sind gegeben und erschweren die differentialdiagnostische Aussage im Einzelfall. Eine Urteilsbildung kann daher nur durch statistische und vergleichend klinisch-pathologische Untersuchungen gewonnen werden. Dazu die Übersichtstabelle Tab. 6.

Über die sorgfältigste klinische Analyse zu dieser Frage verfügt HAAGENSEN (1971) anhand von 626 Frauen mit Mammakarzinomen, die zwischen 1935 bis 1957 in gleicher Weise operiert und nachbeobachtet wurden. Davon hatten 36 Frauen (= 5,8 %) Karzinome in der kontralateralen Mamma. Bis

Tab. 6: Nachweis und Häufigkeit primärer bilateraler Karzinome in der zweiten Mamma (in Anlehnung an HAAGENSEN, 1971)

Autor	Jahr	Gesamtzahl d. Mamma-Ca.	simultan	succeden
			bilateral %	bilateral %
KILGORE	1921	1.100	-	1,1
GREENOUGH	1921	639	0,7	1,6
McWILLIAMS	1925	-	0,2	4,7
BERARD	1939	645	1,5	1,6
HARRINGTON	1946	6.559	1,0	3,4
DESAIVE	1949	1.259	0,7	3,6
SMITHERS	1952	1.777	0,6	2,4
REESE	1953	504	-	3,0
HUBBARD	1953	275	0,1	3,4
GUISS	1954	1.521	0,1	1,0
CARROLL u. SHIELDS	1955	173	0,6	4,6
FITTS u. PATTERSON	1955	724	1,8	5,7
KILGORE, BELL u. ALQUIST	1956	1.999	-	2,6
MOERTZEL	1957	3.000	0,3	3,7
KOUNTZ u. ROGERS	1961	355	2,0	2,5
RUEF u. EHLERS	1962	1.200	0,3	1,5
ROBBINS u. BERG	1964	1.458	0,3	6,5
DONEGAN u. SPRATT	1967	704	1,0	2,0
URBAN *)	1967	281	11,0	16,0
SCHRÖDER u. HUTTNER	1968	400	-	1,5
NIZZE u. MÖBIUS	1969	328	-	2,7
LEIS	1970	-	3 - 5	10,0
HAAGENSEN	1971	626	-	5,8
LEWINSON u. A.S.NETO	1971	490	1,7	6,9
Total		25.736	0,81	3,5

- *) Nach Biopsien vom oberen äußeren Quadranten der Gegenseite, daher in der Durchschnitt-Berechnung weglassen.

Weiteren Autoren können summarische Angaben über die Frequenz der Bilateralität entnommen werden, ohne daß diese wegen fehlender Aufgliederung in simultane und sukzedane Tumoren in die Tabelle aufgenommen werden konnten: SAT-TELMACHER: 3,97 % bilaterale Karzinome; SCHNITT-ÜBERREITER (1952) 3,02 %; ROTH (1954) 2,2 %; LEIS und LEIS (1956) 3,8 %; WANKE (1955) 2 - 4 %; LEWINSKY (1957) 1 (1959) 10 %; FRICKE (1964) 2,6 %; MOORE und LEWIS (1964) 1 %; SCHWALGER und HERFAHL (1966) 2 - 3 %.

auf 5 Frauen waren alle ein - oder beidseitig radikal mastektomiert worden. Das mittlere Alter der Frauen war 58,7 Jahre, das der Frauen mit multilateralem Karzinom 51,9 Jahre. Die Häufigkeitserwartung für ein Karzinom in der zweiten Mamma liegt danach bei Frauen unter 50 Jahren 17-mal und bei Frauen über 50 Jahren 6-mal höher als das der allgemeinen Frequenz für ein Mammakarzinom entspricht. Es ergeben sich ferner direkte Beziehungen zu den klinischen Entwicklungsstadien, indem in Stadium A (der Columbia-Klassifikation) 7 %, in Stadium B 4,6 %, in Stadium C 1,7 % bilaterale Karzinome aufweisen, wohingegen Stadium D wegen der hohen Absterberate bei ausgebreitetem metastasierendem Karzinom einer Brustdrüse ausgespart ist. Aus diesem Grunde liegt die Vorkommensrate dieser Besonderheiten nach LEIS (1970) nicht beträchtlich höher.

Eine familiäre Krebsbelastung fand HAAGENSEN (1971) in 33 %. WANKE (1955) zitiert HANDLEY u. Mitarb., die eine solche Belastung bei bilateralen Karzinomen ebenso festgestellt haben. Im Vergleich zum unilateralen Karzinom

(von 3 %) liegt die Häufigkeit familiärer Bindungen dieser Formen bei 25 %.

Das zeitliche Intervall zwischen primärem und sekundärem Karzinom beträgt etwa 10 Jahre; min. 1 bis 2 Jahre, max. 32,5 Jahre (NIZZE und MÖBIUS, 1962; MOORE und LEWIS, 1964; HAAGENSEN, 1971). Auch im älteren Schrifttum werden ähnliche Zeiträume angegeben (SCHULTZ-BRAUNS, 1933; Lit.).

Zur Frage der Metastasierung in die axillären Lymphknoten stellte HAAGENSEN (1971) fest, daß 68 % der 36 Frauen keine Absiedelungen aufwiesen, ein Sachverhalt, der zu dem Schluß führt, daß bei Karzinomen in der sekundären Mamma weniger Metastasen vorliegen. Ein Vergleich der jährlichen Absterberate ergibt keine wesentlichen Differenzen zwischen den Erkrankten mit einem oder mit zwei Karzinomen.

Das Risiko für die Entwicklung eines zweiten Karzinoms ist ein essentieller Bestandteil der Prognose und wird in der genannten Beobachtungsreihe mit 7-mal höher als in der Vergleichspopulation angegeben. KILGORE (1921) schätzt ein 4-mal und ROBBINS und BERG (1964) ein 5-mal erhöhtes Risiko. Die jährliche Erwartungsrate gibt HAAGENSEN (1971) im Mittel mit 2,1 bilaterale Brustdrüsenkarzinome an.

Hinsichtlich der Risikogefährdung für die Entwicklung eines bilateralen primären Mammakarzinoms stimmen die Ansichten der Autoren weitgehend überein: Nach HAYWARD (1970) neigen Frauen, die schon einmal an einem Mammakarzinom erkrankt waren, viel mehr dazu, ein zweites primäres Kar-

zinom in der kontralateralen Mamma zu entwickeln als bisher brustdrüsengesunde Frauen. LEIS (1970) meint, daß das Risiko rund 5-mal größer ist als bei der gesunden Vergleichspopulation. HAYWARD (1970) sieht diese Gefährdung unter hormonalen Aspekten und hebt hervor, daß auch nach einer Mastektomie die verbleibende Brustdrüse der endogenen Hormonstimulation unterliegt und das gleiche Risiko für die Entwicklung eines Karzinoms berge.

SCHRÖDER und HÜTTNER (1968) untersuchten 400 Patienten, die in den Jahren 1956 - 1966 wegen eines histologisch gesicherten Mammakarzinoms einseitig radikal mastektomiert worden waren. Bei der Nachuntersuchung konnte in 15 Fällen ein Tumor der anderen Brustdrüse festgestellt werden. Dabei lagen 6 zweite Primärtumoren vor (1,5 %), 6 Fälle einer Metastase des ersten Karzinoms, 2 Fibroadenome und 1 chronische Mastitis, die als Tumor imponierte. Im Vergleich zur Frequenz der Erstkarzinome ist das Zweitkarzinom nach vorangegangener Erkrankung an einem Brustdrüsenkrebs um etwa das 20-fache häufiger als die Ersterkrankung.

Über ein bilaterales Mammakarzinom bei einer 17 Jahre alten Frau berichten CLOSE und MAXIMOV (1965). Die Tumoren waren in jeder Brustdrüse im oberen äußeren Quadranten lokalisiert und waren histologisch identisch. Das zweite Karzinom war 2 Jahre und 5 Monate nach der Erstgeschwulst aufgetreten.

In diesem Sinne spricht auch die Feststellung von SCHMITT-ÜBERREITER (1952), daß bei erhaltener Ovarialfunktion ein

zweites Mammakarzinom früher eintritt als in der Menopause. Zu den Karzinomen, die zur Bilateralität inklinieren, zählt das lobuläre Karzinom der Mamma, das nach NEWMAN (1963) in 23 % bilateral auftritt. Aus diesem Grunde wird bei Feststellung eines Tumors diesen Typs eine Probeexzision vom oberen äußeren Quadranten der kontralateralen Brustdrüse empfohlen. Die Untersuchungen von LEIS, MERSHEIMER, BLACK und CHABON (1965) nach prophylaktischer einfacher Mastektomie bestätigen diese Erfahrung, ebenso die Angaben von URBAN (1967) nach Biopsie der kontralateralen Mamma: In 60 % seiner 281 Fälle führte er Probeexzisionen durch und fand unter 31 Karzinomen überwiegend ein Carcinoma lobulare in situ. Nach ROBBINS und BERG (1964) gehören hierzu ferner das Komedo-, das Kolloidkarzinom und das medulläre Karzinom.

Auch angesichts dieser detaillierten Angaben ist die Frage nicht zureichend beantwortet worden, welche pathomorphologischen und klinischen Kriterien im Einzelfall eine Entscheidung herbeiführen können, ob ein Tumor in der zweiten Brustdrüse als Metastase oder als unabhängiges zweites Karzinom aufzufassen ist. Eine solche Stellungnahme wird dann notwendig sein, wenn keine Mastektomie vorangegangen ist und Rückschlüsse nicht möglich sind. Richtlinien und Merkmale sind von einer Reihe von Autoren ausgearbeitet worden: DESAIVE, 1949; GUISS, 1954; CUTLER, 1961; RUEF und EHLERS, 1962; ROBBINS und BERG, 1963). Für den Gewinn einer Übersicht wird diese Darstellung gewählt. Es sprechen folgende Kriterien dafür:

primären Zweittumor	Metastase
primär simultanes Auftreten, keine Metastasen anderer Lokalisation	vorangehende Mastektomie wegen Karzinom, vorangegangene oder bestehende (Narben)-Rezidive oder lymphogene u. hämatogene Metastasen
<u>ein Knoten</u>	<u>multiple Knoten</u>
lokalisiert im Drüsenkörper	keine gesetzmäßige Lokalisation, Vorkommen in Randzonen und im Fettgewebe
bevorzugt oberer äußerer Quadrant	Tumoren der inneren Quadranten
Histologische Differenzierung	Histologische Differenzierung
Nicht-Identifikation mit Ersttumor	Identifikation mit Ersttumor
bevorzugt lobuläres Karzinom in situ	
deutlichere Kerndifferenzierung (n. LEIS)	
zeitliches Intervall	zeitliches Intervall
5 Jahre bei fehlender allgemeiner Metastasierung	bis 2 Jahre bei Metastasierung

Zur Frage des Auftretens von Metastasen in der Brustdrüse konnte NIZZE (1968) aus der Literatur der letzten 80 Jahre unter 368 in der Mamma gefundenen Metastasen verschiedener Primärtumoren allein 246 Metastasen eines Mammakarzinoms der Gegenseite zusammenstellen.

NIZZE und MÖBIUS (1969) erwähnen, daß im klinischen Krankengut und bei Untersuchungen von Biopsiegut häufiger unabhängig voneinander entstandene, doppelseitige Mammakar-

zinome gefunden werden, weil diese klinisch in Erscheinung treten und einer Operation zugeführt werden können, bevor eine Karzinom-Metastasierung in andere Organe vorliegt. Bei der Obduktion allerdings erweisen sich diese meist nicht als echte, primär-doppelseitige Mammakarzinome, sondern als Metastasen des in der ersten Mamma entstandenen Mammakarzinoms in einer auffallend hohen Frequenz. Beide Autoren sind folglich der Auffassung, daß sich primär doppelseitige Mammakarzinome wesentlich seltener in der zweiten Mamma entwickeln als Mammakarzinom-Metastasen.

Was die Prognose von beidseitigen Mammakarzinomen betrifft, so sind die Autoren gleicher Meinung. WILLIS (1952) und RUEF und EHLERS (1962) halten die Abgrenzung einer Mammakarzinom-Metastase von einem zweiten Primärkarzinom in der kontralateralen Mamma für wichtig. Der metastatische Befall der zweiten Mamma beinhaltet meist eine infauste Prognose, da mit großer Wahrscheinlichkeit schon Organmetastasen vorliegen. Anders dagegen sind jene Fälle zu beurteilen, bei denen die Karzinome in beiden Mammae als voneinander unabhängige Karzinome aufgetreten sind. Hier wird die Überlebenszeit vom Tumorstadium zur Zeit der Operation bestimmt. Die Prognose ist für diese Mammakarzinome die gleiche wie für das einseitige Mammakarzinom. Dies kommt bei einer Gegenüberstellung des unilateralen und des bilateralen, nicht gleichzeitigen Mammakarzinoms von HARRINGTON (1953) zum Ausdruck (Tab. 7).

Tab. 7: Überlebensraten nach einer radikalen Mastektomie (n. HARRINGTON, 1953)

Unilaterale Mammakarzinome		Bilaterale, nicht gleichzeitige Mammakarzinome			
Jahre nach der Operation	Überlebensraten in Prozent	Überlebensrate nach der ersten Operation		Überlebensrate nach der zweiten Operation	
		Jahre	Prozent	Jahre	Prozent
15	25,1	15	35,1	15	19,4
20	17,6	20	24,1	20	15,8

11. SIMULTANE UND SUKZEDANE ZWEITTUMOREN ANDERER
ORGANE, SOGENANNT E DOPPELTUMOREN

Als Zweit- oder Doppeltumoren werden definitorisch primär-multiple Neubildungen verstanden, die entweder gleichzeitig oder nacheinander auftreten und als selbständige Geschwülste in der Lage sind, unabhängig voneinander zu metastasieren. In der allgemeinen Tumorphathologie wird diese primäre Multiplizität von Neoplasien in dem Sinne diskutiert, daß mit höherem Lebensalter auch die Tumorfrequenz ansteigt und Mehrfachtumoren das Resultat einer natürlichen Kombination sind. Dagegen wird für das Auftreten multipler Geschwülste eine besondere, häufig familiär gebundene Disposition verantwortlich gemacht. Über genetische und konstitutionelle Faktoren bei Mammakarzinom vgl. Abschn. 7

Multiple Primärtumoren werden in unterschiedlicher Häufigkeit festgestellt, wobei Doppelkarzinome im Verhältnis 1 : 100 - 150, Dreifachkarzinome maximal mit 1 : 2.000 vorkommen (BAUER, 1963; vgl. Tab. 8). - MERSHEIMER, RINGEL und EISENBERG (1964) fanden unter 140.000 Krebskranken 4.461 primär-multiple Karzinome, die in 53,2 % bei Männern, in 46,8 % bei Frauen festgestellt wurden. Davon hatten 95 % Zweittumoren; 221 Fälle Dritttumoren, 9 Fälle Vierttumoren und in einem Fall bestanden 7 unabhängige Karzinome. - Treten die Zweittumoren innerhalb von 6 Monaten auf, so sprechen MERSHEIMER u. Mitarb. (1964) von synchronen Karzinomen, nach 6 Mona-

ten von einer Metachronie der Karzinogenese. Das zeitliche Intervall zwischen Primär und Zweittumor beträgt im Mittel 40 Monate, das Durchschnittsalter ist 57 Jahre. - Aktuelle Übersicht und Literatur bei MOERTEL, 1966.

Tab. 8: Häufigkeit der Doppeltumoren bei weiblichen Genitalkarzinomen

Autor	Jahr	Zahl d. Pat.	Prozentsatz der Doppeltumoren	
1. HUBER	1951	4.078	4,8 %	intra- u.extragenitaler Doppelkarzinome u.beidseitige Karzinome paariger Organe
2. KAYSER	1952	512	1,2 %	Doppeltumoren bei Genitalkarzinomen
3. FANGHÄNEL	1960	1.293	1,5 %	extragenitale Doppeltumoren
4. LÖHR u. HUBER	1961	1.132	1,2 %	Doppeltumoren, davon 1 % des Genitale
5. SCHULZ u. LANGER	1964	1.730	1,04 %	Doppeltumoren bei Genitalkarzinomen
6. KÖNIG	1968	1.399	2,07 %	Doppeltumoren

11.1. Syntropie von Mamma- und Uteruskarzinom

Für das Mammakarzinom haben diese Tatsachen deshalb Bedeutung, weil Brustdrüsen und Uterus häufiger Ausgangsort primärer maligner Tumoren sind als vergleichsweise die Kombination von Mamma- und extragenitalem Karzinom (TAYLOR, 1931; ENGELBERTH-HOLM, 1942; PIERCE und SLAUGHTER, 1948; SPEERT, 1948; HUBER, 1951; LÖHR und HUBER, 1961). Insbesondere konnten Kombination von Mamma- und Corpus-uteri-Karzinomen nachgewiesen werden, wohingegen selten Zervixkarzinome oder Ovarialkarzinome festgestellt wurden. Im Hinblick auf Altersverteilung und Familienstand von Frauen mit Mamma- und Zervixkarzinom konnten CLEMMESSEN und NIELSEN (1950) in Dänemark umgekehrte Verteilungsverhältnisse beider Geschwülste mit zunehmendem Alter nachweisen. Ein steiler Anstieg des Brustdrüsenkrebses ist mit einem Absinken des Zervixkarzinoms bei ledigen und verheirateten Frauen kombiniert (Abb. 20).

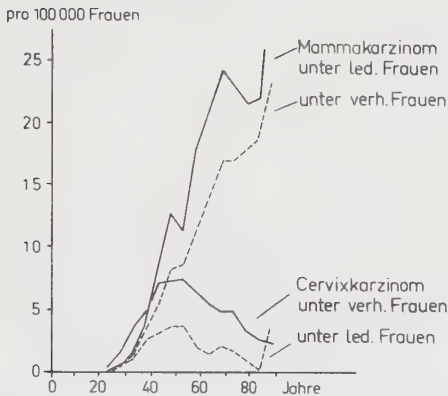


Abb. 20: Zervix- und Mammakarzinom-Morbiditätsraten in Abhängigkeit vom Alter und Familienstand in Dänemark 1943 - 1947 ("Danish Cancer Register") (n. CLEMMESSEN und NIELSEN, 1952).

Direkte Beziehungen zwischen Corpus-uteri- und Mammakarzinom fanden BAILLAR (1963) aufgrund von Studien mit Hilfe des Krebsregisters von Connecticut, das 33 gegenüber einer Erwartungsrate von 22 Mammakarzinomen enthielt, die nach einem Endometrium-Karzinom aufgetreten waren. WYNDER, BROSS und HIRAYAMA (1960) sowie COOK (1966) unterstreichen eine überzufällige Häufung von Mamma- mit Genitalkarzinomen der Frau (dazu Kritik bei MOERTEL,

1966). - Neueren Untersuchungen von MAC MAHON und AUSTIN (1969) zufolge, konnte an einer Untersuchungsreihe von 869 Frauen mit Uteruskarzinomen demonstriert werden, daß ein größeres Risiko für das Auftreten eines Mammakarzinoms als Zweittumor dann gegeben ist, wenn die Frauen älter als 60 Jahre bei Feststellung des Ersttumors sind, Infertilität und ein Zeitintervall von 10 Jahren nach dem Uteruskarzinom besteht. Diese Frauen befinden sich dann im Bereich des steil aszendierenden Kurvenverlaufes der Altersfrequenz der Mammakarzinome, so daß im hohen Alter eine primäre Multiplizität verständlich wird. Allerdings darf bei diesen Argumentationen und angesichts statistischer und histologischer Untersuchungen die Möglichkeit einer Metastasierung nicht ausgeschlossen werden, zumal Adenokarzinome in beiden Organen häufig sind.

Zur Frage primär multipler Karzinome bei der weißen und farbigen Bevölkerung der USA fand DAMON (1960) an einem Kollektiv von 561 krebserkrankten Frauen ein Überwiegen der weißen Frauen (21 Fälle = 6 %) gegenüber Negerinnen (2 Fälle = 1 %).

Der Zeitpunkt des Auftretens eines Zweittumors ist von KÖNIG (1968) anhand von 1.399 Frauen mit Karzinomen geprüft worden. In 29 Fällen (2,07 %) lagen Doppelkarzinome vor, von denen 9 simultan und 20 sukzedan entstanden waren. Unter den extragenitalen Karzinomen überwog das Mammakarzinom mit 11 Fällen, das überwiegend vor dem Zweittumor entstanden war. Nach LÖHR und HUBER (1961) sind Mammakarzinome an der Multiplizität mit einem Geni-

talkarzinom in einem Prozentsatz beteiligt, der höher liegt als die normale Verteilung der extragenitalen Karzinome erwarten läßt. Unter 100 Frauen mit einem Mammakarzinom ist nach den Autoren damit zu rechnen, daß in einem Fall als Zweittumor ein Genitalkarzinom entsteht.

Diese Tumorsyntropien haben verschiedene Deutungen erfahren: Nach HAYWARD (1970) werden prädisponierende hormonale Faktoren für Mamma und Uterus angeschuldigt, die für die Induktion der Tumoren verantwortlich sein sollen. Aufgrund pathohistologischer Untersuchungen von SOMMERS und TELOH (1952) werden hormonale Einflüsse, insbesondere ein Hyperoestinismus diskutiert, da in 83 % in den Ovarien von 100 Frauen mit Mammakarzinom ebenso wie bei Uteruskarzinomen eine kortikale Stromahyperplasie nachgewiesen wurde, die als Ausdruck einer vermehrten Östrogenbildung interpretiert wird.

11.2. Mamma- und Speicheldrüsenkarzinom

Untersuchungen über eine mögliche Syntropie gehen auf BERG, HUTTER und FOOTE (1968) zurück, die bei 396 Patienten mit Karzinom der großen Kopfspeicheldrüsen eine allgemeine Häufung von Karzinomen und vor allem direkte Beziehungen zu Mammakarzinomen feststellten. In 7 Fällen waren die Tumoren seitengleich aufgetreten und STANDFAST (1968) vermutet sogar einen kanzerogenen Effekt für die Mamma, wenn das Speicheldrüsenkarzinom radiologisch be-

handelt wurde. Dagegen halten MOERTEL und ELVEBACK (1969) anhand von 297 Krebsfällen der Speicheldrüsen eine Syntropie mit Mammakarzinomen für nicht wahrscheinlich.

11.3. Mamma- und Schilddrüsenkarzinom

Diese Beziehungen wurden von CHALSTREY und BENJAMIN (1966) mit dem Ergebnis studiert, daß von 92 Frauen mit einem Karzinom der Schilddrüse in 8,7 % zugleich ein Mammakarzinom bestand.

11.4. Mammakarzinom und Systemerkrankungen des lymphoretikulären Gewebes, speziell Leukämien

Auf die mögliche Koinzidenz beider Erkrankungen haben in neuerem Schrifttum MOESCHLIN und ROHR (1939) hingewiesen. Später sind eine Reihe weiterer Beobachtungen hinzugekommen, die MOERTEL (1966) und ein Jahr später CAREY, HOLLAND, SHEEHE und GRAHAM (1967) zusammengestellt haben. MOERTEL (1966) fand bei der monographischen Bearbeitung des Problems der primär multiplen Tumoren unter 2.134 Patienten mit verschiedenen Formen von Leukämien 52 mit einem gleichzeitig bestehenden malignen Tumor. Aus Einzelbeobachtungen des Schrifttums wurden unter 338 Fällen

verschiedener Leukämieformen 24 Mammakarzinome, unter 71 Lymphosarkomen 1, unter 54 Hodgkin-Erkrankungen 2 und unter 15 Retikulumzellsarkomen 1 Mammakarzinom festgestellt. Die statistische Beurteilung ergab jedoch, daß weder Leukämien noch Lymphome unterschiedlicher Art zur Entwicklung eines zweiten, primären malignen Tumors disponieren.

Dagegen heben MAC MAHON und AUSTIN (1969) ein häufigeres Zusammentreffen beider Krankheiten hervor, das über der individuellen Erwartungsrate in einer Population liegt. Das Mammakarzinom kann von einer akuten oder chronischen Leukämie gefolgt sein, wobei das zeitliche Intervall zwischen beiden Krankheiten von einer Röntgenbestrahlung des Mammakarzinoms abzuhängen scheint: In Fällen ohne Strahlentherapie trat die akute Leukämie im Mittel 2 Monate (1 bis 11 Monate) nach Erkennung des Mammakarzinoms auf. Nach Strahlenbehandlung wurden Leukämien nach einem Intervall von etwa 10 Jahren beobachtet. Daher vermuten CAREY u. Mitarb. (1967) in den Fällen, in denen eine akute myeloblastäre Leukose nach kurzer Latenz in Erscheinung tritt, eine beiden Erkrankungen gemeinsame virale Induktion mit Angriffsorten in Brustdrüse und Knochenmark.

Über weitere Beobachtungen eines familiär-gehäuften Vorkommens von Mammakarzinom in Verbindung mit Weichteilsarkomen, Leukämien und Karzinomen anderer Organe berichten LI und FRAUMENI (1969). Die Autoren konnten in 4 Familien einen autosomal-dominanten Erbgang über 4 Generationen aufzeigen und stellten bei 3 Müttern Mammakarzinome unter dem 30. Lebensjahr fest. - LYNCH und KRUSH (1971) fanden in 34 Familien mit einer Karzinomdisposition der Brustdrüse gleichzeitig bei 3 Familien (= 9 %) Ovarialkarzinome und heben eine für diese Fälle anzunehmende genetische Fixierung der Kanzerogenese hervor.

Mammakarzinome in Verbindung mit Thekazell- und Granulosazelltumoren sind von DIDDLE (1952) unter 1.195 Fällen des Schrifttums 9-mal gefunden worden. In einer weiteren Beobachtung von BACHMANN (1960) wird eine derartige Koinzidenz bei einer 57 Jahre alten Frau mit glandulär-zystischer Hyperplasie beschrieben und die hormonale Stimulation für die Ausbildung einer Mastopathia chronica cystica und eines Karzinoms der Brustdrüse verantwortlich gemacht.

11.5. Beziehungen zwischen gynäkologischen
Erkrankungen und Mammakarzinom

Die Frage eines überzufälligen Zusammentreffens von Erkrankungen des weiblichen Genitale, deswegen erforderlicher Operationen und Karzinom der Brustdrüsen ist von LEWISON und ALLEN (1953) und vor allem von SWERDLOW und HUMPREY (1964) eingehend an 705 gynäkologisch erkrankten Frauen geprüft worden. Diese waren entweder nur hysterektomiert oder gleichzeitig oophorektomiert worden. Bei hysterektomierten und oophorektomierten Frauen ist in 10 Fällen ein Mammakarzinom gleichzeitig oder nach diesen Operationen diagnostiziert worden, wobei die Zeitspanne 2 bis 16 Jahre betrug. Aus diesen Untersuchungsergebnissen konnten keine signifikanten Merkmale für eine Syntropie zwischen Mammakarzinom und operativ behandelten Erkrankungen von Uterus, Tuben und Ovarien abgeleitet werden. - Ein einziger Unterschied wurde für die Häufung von Lokalrezidiven des Mammakarzinoms herausgestellt. Rezidive traten bei gynäkologisch operierten Frauen in 16,8 % der Fälle und bei Kontrollen ohne Operation in 13,6 % auf.

12. LAKTATION UND STILLGEWOHNHEITEN ALS ÄTIO- LOGISCHE FAKTOREN FÜR DAS MAMMAKARZINOM

Seit Jahrzehnten wird im Schrifttum die Frage untersucht, ob zwischen Häufigkeit, Dauer und Intensität der Laktation und Karzinogenen in der menschlichen Brustdrüse ursächliche Beziehungen bestehen. Im Vergleich zu den Ergebnissen früherer Studien (LANE-CLAYPON, 1926; WAINWRIGHT, 1931; LEWINSON und ALLEN, 1953) ist in neueren statistischen Untersuchungen von WYNDER, BROSS, HIRAYAMA (1960), MAC MAHON und FEINLEIB (1960), DONEGAN (1968) und HAAGENSEN (1971) hervorgehoben worden, daß keine evidenten statistischen Unterschiede zwischen den Stillgewohnheiten von Frauen bestehen, die später an einem Mammakarzinom erkranken und solchen, die von einem Karzinom verschont bleiben. Unter diesen Aspekten übt die Laktation allein einen offensichtlich nur geringen Einfluß aus, der allerdings in Verbindung mit anderen Risikofaktoren an Bedeutung gewinnen kann. Dessen ungeachtet machen die vergleichenden ethnographischen Untersuchungsergebnisse deutlich, daß homogene Bevölkerungsgruppen mit ähnlichen Lebensformen, d.h. langer Laktationsdauer bei zahlreichen Kindern eine niedrigere Rate an Mammakarzinomen aufweisen. -

In chronologischer Folge werden Unterschiede der Laktationsdauer und -intensität von LANE-CLAYPON (1926) in dem Sinne bejaht, als im Vergleich zu Kontrollen doppelt so viele Kinder von Müttern mit Mammakarzinomen niemals gestillt wurden. Auch WAINWRIGHT (1931) fand einen wesent-

lich höheren Prozentsatz unter den verheirateten Frauen mit Mammakarzinom, die nicht gestillt hatten (28,2 %) im Vergleich zu den Kontrollen (15,7 %). Ebenso teilten LEWINSON und ALLEN (1953) mit, daß unter 186 Mammakarzinom-Patienten 18,5 %, unter 166 Kontroll-Patienten mit gutartigen Brustdrüsenerkrankungen 19,2 % und unter 107 sonstigen Kontrollpersonen 9,4 % niemals stillten. Diesen Ergebnissen entsprechen die Beobachtungen von KESSLER (1968) im Vergleich zu einem etwa gleichgroßen Kontrollkollektiv (Tab. 9).

Tab. 9: Unterschiede der Stillgepflogenheiten
nach KESSLER (1968)

	Mammakarzinom-Pat. (144 Pat.)	Kontroll-Pat. (124 Pat.)
	(alle Frauen haben lebendgeboren)	
Frauen, die nie stillten	10,4 %	4 %
Frauen, die auf einer Brust nie stillten	1,4 %	0 %
Frauen, die wenigstens ein Kind gar nicht still- ten	12,5 %	11,3 %
Frauen, die wenigstens bei einem Kind das Stil- len plötzlich und vorzeitig, von einem Tag zum anderen, ab- brachen	44,4 %	13,7 %
Frauen, die alle Kinder nor- mal stillten	29,1 %	70,9 %

Anhand umfassender Literaturstudien überprüfte LILIENFELD (1963) die Laktationsanamnesen von Frauen mit Mammakarzinomen. Aus der tabellarischen Zusammenstellung von Fällen aus dem Jahr 1925 (ADAIR und BOGG) bis 1955 geht hervor, daß der Prozentsatz der Frauen, die nicht gestillt haben, über den Kontrollen liegt. Aus den Angaben späterer Jahre geht diese Differenz nicht mehr oder nicht eindeutig hervor. SEGI (1955) fand in Japan unter den Frauen der städtischen Bevölkerung keinen signifikanten Unterschied, dagegen ergab sich bei der Landbevölkerung ein Prozentsatz von 20,4 der Mammakarzinom-Patienten gegenüber 14,7 % bei Kontrollen, die nicht gestillt hatten. Die Laktationsdauer lag bei den karzinomkranken Frauen sogar über der bei Kontrollen.

Zur Frage der Seitenlokalisation des Tumors und der Stillgewohnheit stellte SEGI (1955) in 27,6 % der Fälle eine seitenungleiche Sekretionsintensität fest. Davon war die Laktation in 13,6 % derjenigen Mamma insuffizient, in der später das Mammakarzinom auftrat. Dagegen bestand nur in 2,8 % eine unzureichende Laktation in der kontralateralen Drüse, des späteren Tumors. -

KAMOI (1960) stellt die Verhältnisse in Japan so dar, daß Frauen mit Mammakarzinom über 40 Jahre kürzer Stillzeiten als Kontrollen aufwiesen.

WYNDER, BROSS und HIRAYAMA (1960) berichten gleichfalls von auffallend kürzere Stillzeiten unter indischen und japanischen Mammakarzinom-Patienten als unter Kontrollen, in Ländern also in denen ohnehin das Mammakarzinom sehr selten ist. Dagegen konnten sie keinen großen Unterschied in der Laktationsdauer von Mammakarzinom- und

Kontrollpatientinnen unter weißen und schwarzen amerikanischen Frauen und gleichfalls nicht unter britischen Frauen feststellen.

Im gleichen Jahr fanden McMAHON und FEINLEIB (1960) bei amerikanischen Frauen, die zu Paaren gruppiert waren, ebenfalls keinen signifikanten Unterschied in der Laktationsdauer bei tumorfreien und karzinomkranken Frauen. Es zeigte sich sogar, daß außer den Erstgebärenden der Anteil derjenigen Frauen, die nicht gestillt hatten, in der Kontrollgruppe größer war als bei den Frauen mit Mammakarzinom. Auch in einer neueren Studie wird von McMAHON und Mitarb. (1970) das Fehlen signifikanter Differenzen in den Stillgewohnheiten bei Frauen mit und ohne Mammakarzinom unterstrichen. Der protektive Effekt würde danach von der Laktation mehr auf den sozialen Status und auf andere Faktoren zu verlegen sein.

So ist es auch nach DONEGAN (1967) wahrscheinlich, daß das Stillen, wenn überhaupt, nur einen geringen Einfluß auf die überall beobachtete Mammakarzinom-Vorkommensrate ausübt. In Anbetracht dessen, daß die Laktationsperiode nur einen kleinen Abschnitt innerhalb der gesamten gebärfähigen Zeit einer Frau einnimmt, wird verständlich, daß die Mammakarzinom-Mortalität nicht in dem Maße zugenommen hat, wie man aufgrund des nachlassenden Stillgeschäftes in den USA hätte erwarten können. Ähnlich haben sich auch nach HAYWARD (1970) die Stillgewohnheiten der städtebewohnenden Japanerinnen in den letzten 20 Jahren beachtlich geändert und dennoch gibt es bis jetzt noch keinen Hinweis für ein Anwachsen des Mammakarzinom-Vorkommens.

Hinsichtlich des Risikos einer Mammakarzinom-Entwicklung bei laktierenden Frauen berichten LEVIN, SHEEHE, GRAHAM und GLIDEWELL (1964) von einem Rückgang des Risikos unter jenen Frauen, die eine lange Zeit hindurch stillen, wohingegen nach MOON, WOODDROW, ALIAPOLIOS und WILSON (1967) das Nichtstillen von mehr als 3 Monaten mit einem größeren Risiko verbunden ist. Diesbezüglich berichten McDIVITT, STEWART und BERG (1968), daß Frauen, die mehrere Kinder komplikationslos stillten, die niedrigste Mammakarzinomrate aufweisen.

Die geographischen Unterschiede in den fertilen Phasen der Frau in USA und Japan gehen aus einer Übersicht von HAAGENSEN (1971) (Tab. 10) sinnfällig hervor.

Tab. 10: Zeitdauer der fertilen Phasen und Laktation von Frauen in USA und Japan

Autor	Land	Zahl d.Menstruations-Jahre	Zahl der Laktations-Jahre	Zahl der Graviditäts-Jahre	Zahl der Postmenopausen-Jahre
LEVIN u.Mitarb. 1964	U S A	30,2	1,2	1,8	3,8
SEGI 1957	Japan	19,9	7,0	3,3	6,8
WYNDER u.Mitarb. 1960	Japan	23,5	5,8	2,4	5,3
Durchschnitt	Japan	21,7	6,4	2,9	6,0

Vergleicht man die Angaben, so haben die Amerikanerinnen im Mittel 2 Kinder und stillen im Mittel 1,2 Jahre, die Japanerinnen kommen auf 3 Graviditäts-Jahre und 6,4 Laktationsjahre im Durchschnitt. Diesen quantitativen Relationen ist gegenüberzustellen, daß in New York die Häufigkeit des Mammakarzinoms etwa 5-mal höher ist als in Japan, so daß die Parameter der voneinander abweichenden Menstruations- und Laktationsjahre nach LEVIN u. Mitarb. (1964) für die Karzinogenese in der Brustdrüse dennoch Bedeutung erlangen. - Auch aus diesen Relationen wird der starke Einfluß endokriner Faktoren deutlich, die immer wieder im Hinblick auf die Entstehung des Mammakarzinoms geprüft werden.

In diesem Sinne erwähnt SEGI (1955), daß vor allem japanische Bäuerinnen bis vor kurzer Zeit noch ihre Kinder bis zum Alter von 3 Jahren stillten. Diese lange Laktationsdauer sei die Ursache der bei diesen Frauen nachgewiesenen Atrophie von Ovarien und Uterus, wodurch eine Protektion gegen die Ausbildung eines Brustdrüsenkarzinoms möglich sei. Ähnliche Hypothesen liegen aus früheren Untersuchungen vor.

Auch nach WYNDER, BROSS und HIRAYAMA (1960) und LILIENFELD (1963) deutet manches darauf hin, daß die Ovarialfunktion auf die Mammakarzinom-Entwicklung einen Einfluß hat. Ein wesentlicher Faktor, der diese Funktion unterdrückt, ist eine prolongierte Laktation. Daher könne das Stillen zwar keinen protektiven Effekt gegenüber dem Mammakarzinom, jedoch eine indirekte Einflußnahme auf dieses Karzinom ausüben, und zwar derart, daß es die Funktion der Ovarien bremst. Das Ausmaß dieses Effektes ist wiederum ab-

hängig von der Gesamtdauer der Laktation. Auch MÜHLBOCK (1955) sieht in der Laktation eine deutlich hemmende Wirkung. Er hält zwei Möglichkeiten hierfür denkbar: Einmal könnte die Laktation an sich eine hemmende Funktion ausüben durch die darauffolgende Involution der Brustdrüse oder die Schutzfunktion wäre zu suchen in der Unterbrechung einer hormonalen Wirkung des Ovars auf die Brustdrüse während der Laktationsperiode, wofür die Laktationsamenorrhoe der sichtbare Ausdruck wäre.

HAAGENSEN (1957) verweist in diesem Zusammenhang auf die in den USA eingetretene Änderung der Stillgewohnheiten. Vor 50 Jahren noch stillte die Mehrheit der amerikanischen Frauen ihre Kinder. Heute jedoch tun dies nur noch sehr wenige Mütter. Fast 30 % der Kinder seiner Mamma-karzinom-Patientinnen wurden nicht gestillt. Diese Abkehr vom Stillen wird heute bei Frauen aller sozialen Stände beobachtet. Heutzutage ist es selten, eine Mamma-karzinom-Patientin im mittleren Lebensalter zu finden, die erfolgreich alle Kinder gestillt hat.

15. LITERATUR

ANDERSON, V.E. , GOODMAN, H.O. and REED, S.C.

Variables related to human breast cancer.

University of Minnesota Press , 1950

ANGLEM, Th.J. and GRAY, E.B.Jr.

Cancer of the breast and biological predeterminism : A re - evaluation.

Cancer (Philad.) 14 , 1122 - 1126 (1961)

ARTZ, C.P. and MEENA, A.L.

Interpretation of present - day information concerning treatment of carcinoma of the breast (Symposium).

Surg. Clin. N. Amer. 42 , 493 - 505 (1962)

BACKWINKEL, K. and JACKSON, A.S.

Some features of breast cancer and thyroid deficiency. Report of 280 cases.

Cancer (Philad.) 17 , 1174 - 1176 (1964)

BATTLE, W.H. and MAYBURY, B.C.

Primary epithelioma of the nipple in a girl aged eleven.

Lancet 1 , 1521 - 1522 (1913)

BERG, J.W.

Inflammation and prognosis in breast cancer. A search for host resistance.

Cancer (Philad.) 12 , 714 - 720 (1959)

BERG, J.W. , HUTTER, R.V.P. and FOOTE, F.W.

The unique association between salivary gland cancer and breast cancer.

J. Amer. med. Ass. 204 , 771 - 774 (1968)

BERKSON, J. , HARRINGTON, S.W. , CLAGETT, O.T. , KIRKLIN, I.W. , DOCKERTY, M.B. and Mc DONALD, J.R.

Mortality and survival in surgically treated cancer of the breast : A statistical summary of some experience of the Mayo Clinic.

Proc. Mayo Clin. 32 , 645 - 670 (1957)

BERNDT, H. , FRIEDRICHS, W. , GERTICH, J. , SCHWARZ, H. , BOHN, K. ,
CZARNECKI, Ch. und KREYSSIG, K.

Einfluß des Alters auf die Prognose des Mammakarzinoms.
Chirurg 32 , 401 - 405 (1961)

BERNDT, H. , FRIEDRICHS, W. und GUMMEL, H.

Der Einfluß der Tumorgroße auf die Prognose des Mammakarzinoms.
Krebsarzt 17 , 1 - 9 (1962)

BERTINI, B. and BER, A.

The ethnologic and endocrinological aspects of breast cancer and
cystic mastopathy in Israel.
Cancer (Philad.) 17 , 438 - 449 (1964)

BIGNAZZI, D.B. and VERONESI, U.

Thyroid function in patients with cancer of the breast.
Surg. Gynec. Obstet. 20 , 1132 - (1965)

BOGARDUS, G.M. and FINLEY, J.W.

Breast cancer and thyroid disease.
Surgery 49 , 461 - 468 (1961)

BROCA , P.

Traité des tumeurs , Bd. 1
Paris , Asselin , 1866

BROWN, R.N.

Carcinoma of the breast followed by pregnancy.
Surgery 48 , 862 - 868 (1960)

BUCALOSSII, P. and VERONESI, U.

Some observations on cancer of the breast in mothers and daughters.
Brit. J. Cancer 11 , 337 - 347 (1957)

BUCALOSSII, P. , VERONESI, U. and PANDOLFI, A.

Il problema dell'ereditarietà neoplastica nell'uomo. 2. Il cancro
della mamella.
Tumori 40 , 365 - 402 (1954)

BUCKWALTER, J.A. , WOHLWEND, E.B. , COLTER, D.C. , TIDRICK, R.T. and KNOWLER, L.A.

ABO blood groups and disease.

J. Amer. med. Ass. 162 , 1210 - 1215 (1956)

BUELL, P.

Cancer mortality of selected sites in racial groups of California.

Chronic Disease Quarterly , Suppl. 6 (1965)

BUELL, Ph. and DUNN, J.E.

Cancer mortality among Japanese Issei and Nisei of California.

Cancer (Philad.) 18 , 656 - 664 (1965)

BULBROOK, R.D. , HAYWARD , J.L. , SPICER, C.C. and THOMAS, B.S.

Abnormal excretion of urinary steroids by women with early breast cancer.

Lancet 2 , 1238 - 1240 (1962)

BURDICK, D. and CHANATRY, F.

Central New York Surgical Society survey on breast carcinoma, 1920 to 1952.

Cancer (Philad.) 7 , 47 - 53 (1954)

BUSK, Th.

Some observations on heredity in breast cancer and leukemia.

Ann. Eugen. (Lond.) 14 , 213 - 229 (1947 - 1949)

BUSK, Th. and CLEMMESSEN, J.

Frequencies of left- and right - sided breast cancer.

Brit. J. Cancer 1 , 345 - 351 (1947)

CADE, S.

Cancer in pregnancy.

J. Obstet. Gynaec. Brit. Cwlth. 71 , 341 - 348 (1964)

CALIFORNIA TUMOR REGISTRY

Cancer registration and survival in California.

California Tumor Registry , State of California , Department of Public Health , 193 - 207 (1963)

CALIFORNIA TUMOR REGISTRY

Cancer in California.

California Tumor Registry , State of California , Department of
Public Health , 35 - (1964)

CASPER, J.

Incidence of uterine cancer among different ethnic groups.

Schweiz. Z. allg. Path. 18 , 764 - 774 (1955)

CAYLOR, H.D. and HUNT, V.C.

Bilateral adenocarcinoma of the breast.

Ann. Surg. 89 , 549 - 551 (1929)

CEELEN, W.

Die pathologisch - anatomischen Grundlagen des Mamma - Karzinoms,
besonders im Hinblick auf die Strahlenbehandlung.

Strahlentherapie 87 , 7 - 34 (1952)

CHALSTREY, L.J. and BENJAMIN, B.

High incidence of breast cancer in thyroid cancer patients.

Brit. J. Cancer 20 , 670 - 675 (1966)

CLEMMESSEN, J.

Carcinoma of the breast. Symposium. I. Results from statistical research.

Brit. J. Radiol. 21 , 583 - 590 (1948)

CLEMMESSEN, J. and NIELSEN, A.

The incidence of malignant diseases in Denmark 1943 to 1947.

Acta Un. int. Cancr. 8 , 140 - 159 (1952)

CLOSE, M.B. and MAXIMOV, N.G.

Carcinoma of breast in young girls.

Arch. Surg. 91 , 386 - 389 (1965)

COOK, G.B.

A comparison of single and multiple primary cancers.

Cancer (Philad.) 19 , 959 - 966 (1966)

CUTLER, M.

Tumors of the breast.

London , Pitman , 1961

CUTLER, S.J. and HAENSZEL, W.M.

The magnitude of the cancer problem.

Publ. Hlth Rep. (Wash.) 69 , 333 - 339 (1954)

CUTLER, S.J. , ZIPPIN, C. and ASIRE, A.J.

The prognostic significance of palpable lymph nodes in cancer of the breast.

Cancer (Philad.) 23 , 243 - 250 (1969)

DAMON, A.

Host factors in cancer of the breast and uterine cervix and corpus.

J. nat. Cancer Inst. 24 , 483 - 516 (1960)

DARGENT, M.

Carcinoma of breast in castrated women.

Brit. med. J. 2 , 54 - 56 (1949)

DARGENT, M. , BERGER, M. and LAHNECHE, B.

Thyroid function in breast cancer patients.

Acta Un. int. Cancr. 18 , 915 - 921 (1962).

DAY, E.

Epidemiologic studies of breast cancer.

In Segaloff, A., Ed.: Breast cancer ; the Second Biennial Louisiana Cancer Conference. St. Louis, Mo. The C.V. Mosby Company. 1958

DE CHOLNOKY, T.

Mammary cancer in youth.

Surg. Gynec. Obstet. 77 , 55 - 60 (1943)

DENOIX, P.F. et MOINE, M.

Relations entre l'activité génitale et la fréquence des décès par cancer de l'utérus et du sein.

Bull. Inst. nat. Hyg. 6 , 585 - 589 (1951)

DERRA, E. und BLITTERSDORF, F.

Bericht über die Fälle von Mammakarzinom an der Chirurgischen Klinik
und dem Johannishospital zu Bonn von 1928 - 1935.

Langenbecks Arch. klin. Chir. 196 , 377 - 401 (1940)

DESAIVE, P.

Le cancer mammaire bilatéral.

J. Radiol. Électrol. 30 , 335 - 338 (1949)

DEVITT, J.E. , BEATTIE, W.G. and STODDART, T.G.

Carcinoma of the breast and pregnancy.

Canad. J. Surg. 7 , 124 - 128 (1964)

DE WAARD, F. , BAANDERS-VAN HALEWIJN, E.A. and HUIZINGA, J.

The bimodal age distribution of patients with mammary carcinoma :

Evidence for the existence of two types of human breast cancer.

Cancer (Philad.) 17 , 141 - 151 (1964)

DE WAARD, F. , DE LAIVE, J.W.J. and BAANDERS-VAN HALEWIJN, E.A.

On the bimodal age distribution of mammary carcinoma.

Brit. J. Cancer 14 , 437 - 448 (1960)

DOLL, R. , PAYNE, P. and WATERHOUSE, J.

Cancer incidence in five continents. A technical report.

International Union against cancer. Berlin - Heidelberg - New York ,
Springer , 1966

DORN, H.F.

The statistical approach to the epidemiology of cancer.

Proc. nat. Cancer Conf. 2 , 1103 - (1952)

DORN, H.F.

Incidence of primary cancer of liver in Negro in Africa and United
States.

Schweiz. Z. allg. Path. 18 , 648 - 653 (1955)

DORN, H.F. and CUTLER, S.J.

Morbidity from cancer in the United States; I. Variation in incidence by age, sex, race, marital status and geographic region.

Publ. Hlth Monogr., Nr. 29 , U.S. Dept. of Health, Educ. and Welfare, Washington 1955

DUNN, J.E.Jr.

Epidemiology and possible identification of high - risk groups that could develop cancer of the breast.

Cancer (Philad.) 23 , 775 - 780 (1969)

EDELSTYN, G.A. , LYONS, A.R. and WELBOURN, R.B.

Thyroid function in patients with mammary cancer.

Lancet 1 , 670 - 671 (1958)

EHLERS, P.N. und RUEF, J.

Über pathologische Frakturen bei Mammakarzinom.

Langenbecks Arch. klin. Chir. 300 , 415 - 418 (1962)

EISENBERG, H.

Cancer in Connecticut ; Incidence and rates , 1935 - 1962.

Connecticut State Department of Health , New Haven , 1966

ELLERKER, A.G.

Thyroid disorders in breast cancer, a causal connection ?

Med. Press. 235 , 280 - (1956)

ENGELBRETH-HOIM, J.

Om Hyppigheden af dobbeltsidig Brystkraeft og om Brystkraeftens Sammentraef med andre Kraeftformer.

Ugeskr. Læg. 104 , 456 - 461 (1942)

ERDMANN, J.

Tumors of the breast.

Illinois med. J. 46 , 178 - (1924)

ERWALD, R.

Mammary carcinoma and pregnancy.

Acta obstet. gynec. scand. 46 , 316 - 326 (1967)

EVERSON, T.C. and COLE, W.H.

Spontaneous regression of cancer.

Philadelphia and London , W.B. Saunders Company , 1966

EWING, J.

Neoplastic diseases.

Philadelphia and London , W.B. Saunders Company , 1931

FANGHÄNEL, M.

Über primäre extragenitale Tumormultiplizität bei Genitalkarzinom.

Z. ärztl. Fortbild. 54 , 757 - 761 (1960)

FIBIGER, J.

Über das Vorkommen von Krebs und Geschwülsten in Grönland. Ergebnisse der vom dänischen Cancerkomitee bewerkstelligten Untersuchungen.

Z. Krebsforsch. 20 , 148 - 187 (1923)

FICK, K.A.

Über die Kombination von Tuberkulose und Karzinom der Mamma.

Zbl. allg. Path. path. Anat. 85 , 232 (1949)

FICKE, K.H. und REISSIG, G.

Zur Altersverteilung der Brustkrebspatientinnen.

Arch. Geschwulstforsch. 12 , 379 - 385 (1956)

FINLEY, J.W. and BOGARDUS, G.M.

Breast cancer and thyroid disease.

Quart. Rev. Surg. Obstet. Gynec. 17 , 139 - 147 (1960)

FORTUINE, R.

Characteristics of cancer in the Eskimos of Southwestern Alaska.

Cancer (Philad.) 23 , 468 - 474 (1969)

FRICKE, E.

Spätergebnisse nach Operation des Mammakarzinoms 1952 - 1962.
Langenbecks Arch. klin. Chir. 307 , 106 - 124 (1964)

GAGNON, F.

Contribution to study of etiology and prevention of cancer of
cervix of uterus.
Amer. J. Obstet. Gynec. 60 , 516 - 522 (1950)

GANZ, E.

Ist der Brustkrebs bei ledigen oder verheirateten Frauen häufiger ?
Strahlentherapie 61 , 190 - 193 (1938)

GARTINKEL, L. , CRAIG, L. and SEIDMAN, H.

An appraisal of left and right breast cancers.
J. nat. Cancer Inst. 23 , 617 - 631 (1959)

GESCHICKTER, C.F.

Diseases of the breast. 2nd ed.
Philadelphia and London and Montreal , J.B. Lippincott Co. , 1945

GILLIAM, A.G.

Fertility and cancer of breast and of uterine cervix ; comparisons
between rates of pregnancy in women with cancer at these and other
sites.
J. nat. Cancer Inst. 12 , 287 - 304 (1951)

GOLD, M.A.

Causes of patients' delay in diseases of the breast.
Cancer (Philad.) 17 , 564 - 577 (1964)

GOLDBERG, I.D. , LEVIN, M.L. , GERHARDT, P.R. , HANDY, V.H. and CASHMAN, R.E.

The probability of developing cancer.
J. nat. Cancer Inst. 17 , 155 - 173 (1956)

GOLDENBERG, I.S. , BAILLAR, J.C. , HAYES, M.A. and LOWRY, R.

Female breast cancer : A re - evaluation.

Ann. Surg. 154 , 397 - 407 (1961)

GOLDSMITH, H.S.

Milk - Rejection sign. A clinical observation.

Cancer (Philad.) 19 , 1185 - 1186 (1966)

GRAHAM, S. , LEWIN, M.L. and LILLENFELD, A.M.

The socioeconomic distribution of cancer in various sites in Buffalo, N.Y., 1946 - 52.

Cancer (Philad.) 13 , 180 - 191 (1960)

GRATTAROLA, R.

The premenstrual endometrial pattern of women with breast cancer. A study of progestational activity.

Cancer (Philad.) 17 , 1119 - 1122 (1964)

GREEN, H.N.

Immunological concept of cancer ; preliminary report.

Brit. med. J. 2 , 1374 - 1380 (1954)

GREGI, R.

Die Lebenserwartung bei unbehandeltem Mamma - Ca.

Zbl. Chir. 88 , 1049 - (1963)

GUISS, L.W.

The problem of bilateral independent mammary carcinoma.

Amer. J. Surg. 88 , 171 - 177 (1954)

HAAGENSEN, C.D.

Diseases of the breast.

Philadelphia and London , W.B. Saunders Co. , 1957

HAAGENSEN, C.D. and STOUT, A.P.

Carcinoma of the breast. II. Criteria of operability.

Ann. Surg. 118 , 859 - 870 (1943)

HAENSZEL, W.

Cancer mortality among the foreign - born in the United States.
J. nat. Cancer Inst. 26 , 37 - 132 (1961)

HAENSZEL, W. and KURIHARA, M.

Studies of Japanese migrants. I. Mortality from cancer and other diseases among Japanese in the United States.
J. nat. Cancer Inst. 40 , 43 - 68 (1968)

HARNETT, W.L.

A statistical report on 2529 cases of cancer of the breast.
Brit. J. Cancer 2 , 212 - 239 (1948)

HARRINGTON, S.W.

Fifteen - year to forty - year survival rates following radical mastectomy for cancer of the breast.
Ann. Surg. 137 , 843 - 849 (1953)

HAWAII TUMOR REGISTRY

Cancer in Hawaii. Morbidity and treatment : Five years - 1960-1964.
Hawaii med. J. 27 , 409 - 456 (1967 - 68)

HAWKINS, J.W.

Evaluation of breast - cancer therapy as a guide to control programs.
J. nat. Cancer Inst. 4 , 445 - 460 (1944)

HAYWARD, J.

Hormones and human breast cancer.
Recent results in cancer research , Vol. 24. Berlin. Heidelberg. New York, 1970 . Springer-Verlag.

HEIBERG, B. and HEIBERG, P.

Some investigations into the occurrence of carcinoma of the breast with special reference of the ovarian function.
Acta chir. scand. 83 , 479 - 496 (1940)

HEIM, R.R. , LANGE, H.-J. , STARK, G. und STRAUSS, G.

Ergebnisse der Behandlung von Mamma - Carcinomen in 12 Jahren.
Arch. Gynäk. 205 , 236 - 250 (1968)

HERRELL, W.E.

The relative incidence of oophorectomy in women with and without
carcinoma of breast.
Amer. J. Cancer 29 , 659 - 665 (1937)

HIRAYAMA, T. and WYNDER, E.L.

A study of the epidemiology of cancer of the breast. II. The influence
of hystérectomy.
Cancer (Philad.) 15 , 28 - 38 (1962)

HOLLEB, A.I. and FARROW, J.H.

The relation of carcinoma of the breast and pregnancy in 283 patients.
Surg. Gynec. Obstet. 115 , 65 - 71 (1962)

HUBBARD, T.B.Jr.

Nonsimultaneous bilateral carcinoma of the breast.
Surgery 34 , 706 - 723 (1953)

HUBER, H.

Die intra- und extragenitale Tumormultiplizität bei Genitalkarzinom.
Z. Krebsforsch. 58 , 103 - 162 (1951)

HUBER, H.

Die Bedeutung der primären Tumormultiplizität im Rahmen der nach-
gehenden Karzinomfürsorge.
Geburtsh. u. Frauenheilk. 12 , 974 - 985 (1952)

HUHN, F.O.

Die axillären Lymphknoten beim Mammarkarzinom.
Geburtsh. u. Frauenheilk. 2 , 164 - 179 (1966)

HUMPHREY, L.J. and SWERDLOW, M.

The relationship of breast disease to throid disease.
Cancer (Philad.) 17 , 1170 - 1173 (1964)

IASON, A.H. and PANSKY, B.

Breast cancer
J. Amer. Geriat. Soc. 7 , 800 - 821 (1959)

JACOBSEN, O.

Heredity in breast cancer. A genetic and clinical study of two
hundred probands.
Copenhagen , Nyt Nordisk Forlag Arnold Busck , 1946
London , H.K. Lewis & Co. Ltd. , 1946

JANES, R.M.

Carcinoma of the breast. A resessment.
Canad. J. Surg. 2 , 252 - 264 (1959)

JOLIKWER, W.E.

Über gleichzeitiges Vorkommen multipler Geschwülste differenter Art.
Langenbecks Arch. klin. Chir. 155 , 142 - 150 (1929)

KAISER, E.

Die Bedeutung der parasternalen Drüsen (sog. Mammariadrüsen) für die
Ausbreitung und Prognose des Mammakarzinoms.
Schweiz. med. Wochr. 85 , 1073 - 1075 (1955)

KAMOI, M.

Statistical study on relation between breast cancer and lactation
period. Third Report : Study through liability.
Tohoku J. exp. Med. 72 , 72 - 77 (1960)

KESSLER, E.

Ein Beitrag zur Klinik und Epidemiologie des Brustkrebses.
Krebsarzt 23 , 187 - 194 (1966)

KEUTZER, A.

Über die Entwicklung der Krebssterblichkeit von 1952 - 1958 in der Bundesrepublik Deutschland.

Ärztl. Mitt. (Köln) 5 , 240 - 248 (1963)

KHANOLKAR, V.R.

Cancer in India.

Acta Un. int. Cancr. 6 , 881 - 890 (1950)

KHANOLKAR, V.R.

Habits and customs as causal factors of cancer.

Schweiz. Z. allg. Path. 18 , 423 - 428 (1955)

KILGORE, A.R.

Tumors and tumor - like lesions of the breast in association with pregnancy and lactation.

BLOODGOOD, J.C.

The treatment of tumors of the breast during pregnancy and lactation.

Arch. Surg. 18 , 2079 - 2098 (1929)

KILGORE, A.R. , BELL, H.G. and AHLQUIST, R.E.

Cancer in the second breast.

Amer. J. Surg. 92 , 156 - 161 (1956)

KLEINBERGER, M.

Zur Kenntnis der doppelseitigen Mammacarcinome.

Inaug. - Diss. Würzburg , 1924

KLEINFELD, G. , HAAGENSEN, C.D. and COOLEY, E.

Age and menstrual status as prognostic factors in carcinoma of the breast.

Ann. Surg. 157 , 600 - 605 (1963)

KOENIG, H.

Maligne Doppeltumoren der Frau.

Arch. Geschwulstforsch. 32 , 380 - 390 (1968)

KOUWENAAR, W.

On cancer incidence in Indonesia.

J. nat. Cancer Inst. 11 , 642 - 643 (1950 - 1951)

KRUG, G.

Erhebungen über das Karzinom der weiblichen Brustdrüse und der Gebärmutter in Österreich.

Krebsarzt 17 , 320 - 336 (1962)

LANE-CLAYPON, J.E.

A further report on cancer of the breast with special reference to the associated antecedent conditions.

Ministry of Health Reports on Public Health and Medical Subjects, No. 32.
London, England, His Majesty's Stationery Office , 1926

LEA, A.J.

New observations on distribution of neoplasms of female breast in certain European countries.

Brit. med. J. 1 , 488 - 490 (1965)

LEE, B.J.

Carcinoma of the breast in the young.

Arch. Surg. 23 , 85 - 110 (1931)

LEFFALL, L.D.Jr. , EWING, J.B. and WHITE, J.E.

Cancer of the breast in young Negro patients.

Amer. J. Surg. 109 , 404 - 405 (1965)

LEIS, H.P.Jr.

Diagnosis and treatment of breast lesions.

Medical Examination Publishing Co., Inc., New York, 1970

LEIS, H.P.Jr. , MERSHEIMER, W.L. , BLACK, M.M. and CHABON, A.D.

The second breast.

N. Y. med. J. 65 , 2460 - 2468 (1965)

LEIS, H.P.Jr. , MERSHEIMER, W.L. , VARADI, J. and HIROSE, T.

Breast cancer in the ninth and tenth decades.

J. Amer. Geriat. Soc. 12 , 527 - 537 (1964)

LEONARDO, R.A.

Cancer of the breast.

Amer. J. Surg. 90 , 37 - 43 (1955)

LEVIN, M.L. , HAENSZEL, W. , CARROLL, B.E. , GERHARDT, P.R. , HANDY, V.H.
and Ingraham, S.C.

Cancer Incidence in urban and rural areas of New York State.

J. nat. Cancer Inst. 24 , 1243 - 1257 (1960)

LEVIN, M.L. , SHEEKE, P.R. , GRAHAM, S. and GLIDEWELL, O.

Lactation and menstrual function as related to cancer of the breast.

Amer. J. publ. Hlth 54 , 580 - 587 (1964)

LEWISON, E.F.

The result of treatment of breast cancer at the John Hopkins Hospital.

Acta Un. int. Cancr. 15 , 1114 - 1131 (1959)

LEWISON, E.F. and ALLEN, L.W.

Antecedent factors in cancer of breast.

Ann. Surg. 138 , 39 - 50 (1953)

LEWISON, E.F. and TRIMBLE, F.H.

Results of surgical treatment of breast cancer at Johns Hopkins
Hospital , 1935 - 1940.

J. Amer. med. Ass. 153 , 905 - 909 (1953)

LIECHTY, R.D. , HODGES, R.E. and BURKET, J.

Cancer and thyroid function.

J. Amer. med. Ass. 183 , 30 - 32 (1963)

LILLENFELD, A.M

Relationship of cancer of female breast to artificial menopause
and marital status.

Cancer (Philad.) 2 , 927 - 934 (1956)

LILIENTHAL, A. M.

The epidemiology of breast cancer.

Cancer Res. 23 , 1503 - 1513 (1963)

LOESER, A.A.

A new therapy for prevention of postoperative recurrences in genital and breast cancer ; 6 - years study of prophylactic thyroid treatment.

Brit. med. J. 2 , 1380 - 1383 (1954)

LOGAN, W.P.D.

Marriage and childbearing in relation to cancer of breast and uterus.

Lancet 2 , 1199 - 1206 (1953)

LOMBARD, H.L. and POTTER, E.A.

Environmental factors in etiology of cancer.

Acta Un. int. Cancer. 6 , 1325 - 1333 (1950)

LUCASSEN, E. und ZIEROTT, G.

Behandlungsergebnisse des Mammakarzinoms. Statistische Auswertung nach dem TNM - System.

Langenbecks Arch. klin. Chir. 307 , 213 - 220 (1964)

MAASS, H.

Das Mammakarzinom.

Geburtsh. u. Frauenheilk. 28 , 823 - 848 (1968)

MACKLIN, M.T.

Comparison of the number of breast cancer deaths observed in relatives of breast cancer patients, and the number expected on the basis of mortality rates.

J. nat. Cancer Inst. 22 , 927 - 951 (1959)

MAC LEAN, W.A.

Carcinoma of the breast. A ten - year survey at the Winnipeg General Hospital.

J. int. Coll. Surg. 20 , 430 - 441 (1953)

MAISIN, J.H. and LANGEROCK, G.

Racial factors in the causation of carcinoma of the breast.

Schweiz. Z. Path. 18 , 690 - 705 (1955)

MARTYNOVA, R.P.

Studies in the genetics of human neoplasms. Cancer of the breast,
based upon 201 family histories.

Amer. J. Cancer 29 , 530 - 540 (1937)

Mc DIVITT, R.W. , STEWART, F.W. and BERG, J.W.

Atlas of tumor pathology, second series, fascicle 2, tumors of
the breast.

Armed Forces Institute of Pathology , Washington , 1968

Mc FARLAND, J. and MEADE, T.S.

The genetic origin of tumors supported by their simultaneous
and symmetrical occurrence in homologous twins.

Amer. J. med. Sci. 184 , 66 - 80 (1932)

Mc MAHON, B.

The ethnic distribution of cancer mortality in New York City, 1955.

Acta Un. int. Cancr. 16 , 1716 - 1724 (1960)

Mc MAHON, B. and FEINLEIB, M.

Breast cancer in relation to nursing and menopausal history.

J. nat. Cancer Inst. 24 , 733 - 753 (1960)

Mc WILLIAMS, C.A.

Bilateral mammary cancers.

Ann. Surg. 82 , 652 - 654 (1925)

MEYER, H.

Zum heutigen Stand der Strahlentherapie des Brustkrebses.

Strahlentherapie 87 , 35 - 40 (1952)

MEYER-LAACK, H.

Männliche Mammakarzinome und ihre Beziehungen zur Gynaekomastie.
Strahlentherapie 87 , 67 - 76 (1952)

MÖBIUS, G. und WITTSTOCK, G.

Zum biologischen Verhalten des Mammakarzinoms in Abhängigkeit
vom histologischen Typ.

Frankfurt. Z. Path. 74 , 659 - 669 (1965)

MOON, F.D. , WOODROW, S.I. , ALIAPOLIOS, M.A. and WILSON, R.E.

Carcinoma of the breast.

New Engl. J. Med. 277 , 293 - 296 (1967)

MOORE, S.W. and LEWIS, R.J.

Carcinoma of the breast in women 30 years of age and under.

Surg. Gynec. Obstet. 119 , 1253 - 1255 (1964)

MOORE, P.J. , TAYLOR, R.D. and COREORAU, A.C.

Incidence of coexistent essential hypertension and malignant
neoplastic diseases.

Amer. J. med. Sci. 232 , 555 - 559 (1956)

MORSE, D.P.

The hereditary aspect of breast cancer in mother and daughter.

Cancer (Philad.) 4 , 745 - 748 (1951)

MÜHLBOCK, O.

Experimentelle Untersuchungen über die Genese des Mamma - Karzinoms.
Strahlentherapie 96 , 274 - 278 (1955)

MÜHLBOCK, O.

Hormonal aspects in genesis of mammary cancer.

Cancer (Philad.) 10 , 731 - 733 (1957)

NATHAN, P. and ROSNER, D.

Cancer of breast.

Dapim Refuiim 19 , 185 - 191 (1960)

NEWILL, V.A.

Distribution of cancer mortality among ethnic subgroups of the white population of New York City , 1953 - 1958.

J. nat. Cancer Inst. 26 , 405 - 417 (1961)

NEWMAN, W.

In situ lobular carcinoma of the breast - Report of 26 women with 32 cancers.

Ann. Surg. 157 , 591 - 599 (1963)

NIZZE, H.

Über Tumormetastasen in der weiblichen Brustdrüse.

Zbl. allg. Path. path. Anat. 111 , 431 - 443 (1968)

NIZZE, H. und NÖBIUS, G.

Zur Metastasierung des Mammakarzinoms in die kontralaterale Brustdrüse.

Arch. Geschwulstforsch. 33 , 375 - 382 (1969)

NOHRMAN, B.A.

Cancer of the breast ; a clinical study of 1042 cases treated at Radiumhemmet 1936 - 1941.

Acta radiol. (Stockh.) Suppl. 77 , 1949

O'DONNELL, W.E. , DAY, E. and VENET, L.

Early detection and diagnosis of cancer.

St. Louis, Mo. The C.V.Mosby Company , 137 - 140 (1962)

OLCH, I.Y.

The menopausal age in women with cancer of the breast.

Amer. J. Cancer 30 , 563 - 566 (1937)

OPT, G. und RUEFF, J.

Sarkome der Brustdrüse.

Langenbecks Arch. klin. Chir. 297 , 557 - 583 (1961)

PACK, G.T.

Argument for bilateral mastectomy.

Surgery 29 , 929 - 931 (1951)

PACK, G.T. and LE FEVRE, R.G.

The age and sex distribution and incidence of neoplastic diseases at the Memorial Hospital , New York City , with comments on " cancer ages ".

J. Cancer Res. 14 , 167 - 294 (1930)

PAGET, J.

Lecture on tumours.

Brit. med. J. 2 , 328 - 391 , 460 - 462 , 487 - 542 (1887)

PAGET, J.

The morton lecture on cancer and cancerous diseases.

Brit. med. J. 2 , 1091 - 1094 (1887)

PAPADRIANOS, E. , HAAGENSEN, C.D. and COOLEY, E.

Cancer of the breast as a familial disease.

Ann. Surg. 165 , 10 - 19 (1967)

PENROSE, L.S. , MACKENZIE, H.J. and KARN, M.N.

Genetical study of human mammary cancer.

Brit. J. Cancer 2 , 168 - 176 (1948)

PETERS, V. and MEAKIN, J.W.

The influence of pregnancy in carcinoma of the breast.

New York , Grune & Stratton, Inc. , Progr. clin. Cancer , 1965

PFAHLER, G.E. and WIDMANN, B.P.

Statistical study of radiation therapy in eight hundred and one cases of carcinoma of the breast.

Amer. J. Roentgenol. 14 , 550 - 562 (1925)

PIRQUET, C.

Allergie des Lebensalters.

Leipzig , Georg Thieme , 1930

PULEITE DUANY, N. and CARCIGA RAMIREZ, C.

Cáncer de la mama en los niños. (A proposito de una observacion de 11 años de edad)

Arch. cuba. Cancer 10 , 36 - 58 (1951)

PULLINGER, B.D.

Significance of functional differentiation in mammary tumours.
Lancet 2 , 823 - 828 (1949)

RAPZKOWSKI, E. and HOCHMAN, A.

Survival of patients with " recurrent " or inoperable carcinoma
of the breast with special consideration of the effect of hormonal
treatment. - A study of 338 cases.
Cancer (Philad.) 14 , 300 - 307 (1961)

REICHLE, R.

Das Mammakarzinom in heutiger Sicht.
Münch. med. Wschr. 110 , 1679 - 1686 (1968)

REMOLD, F.

Mamma - Ca und Schwangerschaft.
Strahlentherapie 87 , 65 - 66 (1952)

RENNÆS, S.

Cancer of the breast in women. A clinical and statistical investigation
of the material at the Norwegian Hospital 1932 - 1951.
Acta chir. scand., Suppl. 286 , 7 - 102 (1960)

RENNÆS, S. and HOLAN, L.

Opptreden av brystkreft hos kvinner i forhold til alder, ekteskap
og barnetall.
Nord. Med. 50 , 967 - 969 (1953)

REPERT, R.W.

Breast carcinoma study ; relation to thyroid disease and diabetes.
J. Mich. med. Soc. 51 , 1315 - 1316 , 1335 - 1341 (1952)

ROBBINS, G.F. and BERG, S.W.

Bilateral primary breast cancers - A prospective clinicopathological
study.
Cancer (Philad.) 17 , 1501 - 1527 (1964)

ROBBINS, G.F. and BROSS, I.

The significance of delay in relation to prognosis of patients with primary operable breast cancer.

Cancer (Philad.) 10 , 338 - 344 (1957)

ROBINSON, D.W.

Breast carcinoma associated with pregnancy. Observations on 1128 cases of breast carcinoma.

Amer. J. Obstet. Gynec. 92 , 658 - 666 (1965)

ROBNETT, A.H. , JONES, Th.E. and HAZARD, J.B.

Carcinoma of the breast. Recurrence and survival in 203 patients.

Cancer (Philad.) 3 , 757 - 772 (1950)

ROSEMOND, G.P.

Delay in the diagnosis of breast carcinoma.

Ann. Surg. 24 , 803 - (1958)

ROSS, W.L.

The magnitude of the breast cancer problem in the U.S.A.

Cancer (Philad.) 24 , 1106 - 1108 (1969)

ROTH, F.

Bericht über 124 Fälle vom Mammakarzinom.

Geburtsh. u. Frauenheilk. 14 , 773 - 785 (1954)

ROTH, F.

Kritische Auswertung und vergleichende Betrachtung der 1374

Karzinomfälle aus den Jahren 1926 - 1946.

Schweiz. med. Wschr. 85 , 747 - 751 , 770 - 774 (1955)

RUEF, J.

Ergebnisse bei der Behandlung von 1200 Mammakarzinomen 1943 - 1955.

Langenbecks Arch. klin. Chir. 294 , 483 - 496 (1960)

RUEF, J. und EHLERS, P.N.

Über 57 beobachtete doppelseitige Mamma - Carcinome.

Langenbecks Arch. klin. Chir. 300 , 115 - 122 (1962)

RUNDLE, F.F. and KETTLE, J.H.

Early detection of breast cancer : a fact - finding metropolitan survey.
Med. J. Aust. 2 , 781 - 784 (1957)

RYAN, A.J. , GRISWOLD, M.H. , ALLEN, E.P. , KARZENSTEIN, R. , GREENBERG, R. ,
KEOGH, J. and WILDER, Ch.

Breast cancer in Connecticut, 1935 - 1953. Study of 8396 proved cases.
J. Amer. med. Ass. 167 , 298 - 307 (1958)

SCHINZ, H.R. and BOTSZTEJN, CH.

El cáncer mamario en Zürich.
Día méd. 20 , 1617 - 1625 (1948)

SCHINZ, H.R. , ROSIN, S. und SENAI, A.

Entwicklung und Stand der Karzinomsterblichkeit in Zürich, in der
Schweiz und im internationalen Vergleich.
Schweiz. med. Wschr. 76 , 743 - 753 , 779 - 782 (1946)

SCHMIDT-ÜBERREITER, E.

Carcinoma mammae utriusque. Beziehungen zwischen Ovarialfunktion,
Intervall und Überlebenszeit.
Langenbecks Arch. klin. Chir. 272 , 359 - 370 (1952)

SCHRÖDER, H. und HÜTTNER, J.

Über Zweitkarzinome in der gesunden Brust bei Zustand nach Mamma-
radikaloperation.
Röfo 109 , 770 - 775 (1968)

SCHWAIGER, M. und HERFARTH, Ch.

Erkrankungen der Brustdrüse.
Klinik der Frauenheilkunde und Geburtshilfe 7 , 559 - 636 (1968)

SCHWAIGER, M. und HERFARTH, Ch.

Das Mammakarzinom.
Akt. Chir. 3 , 161 - 168 (1969)

SCHWARTZ, D. , DENOIX, P.F. and ROUQUETTE, C.

Enquête sur l' étiologie des cancers génitaux de la femme ; I. cancer du sein.

Bull. Ass. franc. Cancer 45 , 476 - 493 (1958)

SEDGWICK, C.E. and VILLE, J.N.St.

Results of treatment of cancer of the breast. 1941 to 1950 (Symposium).

Surg. Clin. N. Amer. 39 , 683 - 690 (1959)

SEGI, M.

Geographical and racial distribution of cancer of breast.

Schweiz. Z. allg. Path. 18 , 668 - 685 (1955)

SEGI, M

Cancer mortality statistics in Japan, 1953 - 1955.

Tohoku University School of Medicine , Department of Public Health , Sendai , Japan , 1957

SEGI, M.

Cancer mortality for selected sites in 24 countries (1950 - 1957).

Tohoku University School of Medicine , Department of Public Health , Sendai , Japan , 1960

SEGI, M. and KURIHARA, M.

Cancer mortality for selected sites in 24 countries , No. 2

Tohoku University School of Medicine , Department of Public Health , Sendai , Japan , 1962

SEGI, M. and KURIHARA, M.

Cancer mortality for selected sites in 24 countries , No. 4 (1962 - 1963).

Tohoku University School of Medicine , Department of Public Health , Sendai , Japan , 1966

SHAPIRO, S. , SPRAX, P. , VENET, L. and FINK, R.

The search for risk factors in breast cancer.

Amer. J. publ. Hlth 58 , 820 - 835 (1968)

SHIMKIN, M.B. , LUCIA, E.L. , STONE, R.S. and GLENN BELL, H.

Cancer of the breast. Analysis of frequency, distribution and mortality at the University of California Hospital 1918 to 1947 , Inclusive.

Surg. Gynec. Obstet. 94 , 645 - 661 (1952)

SIBLEY, S.W.

A contribution to the statistics of cancer, collected from the cancer records of the Middlesex Hospital.

Med. - chir. Trans. The royal medical and chirurgial society of London 42 , 111 - 152 (1859)

SIEGERT, A.

Kastration und Mamma - Ca.

Strahlentherapie 87 , 62 - 64 (1952)

SKANDALAKIS, J.E. , GRAY, St.W. , MACRIS, A. , MITCHELL, W.E. , NICOLSON, W.P. and Mc RAE, F.W.

Carcinoma of the breast.

Surgery 45 , 912 - 929 (1959)

SMITH, R.L.

Recorded and expected mortality among Japanese of United States and Hawaii, with special reference to cancer.

J. nat. Cancer Inst. 17 , 459 - 473 (1956)

SMITHERS, D.W.

Family histories of 459 patients with cancer of the breast.

Brit. J. Cancer 2 , 163- 167 (1948)

SMITHERS, D.W.

Cancer of the breast and the menopause.

J. Fac. Radiol. (Lond.) 4 , 89 - 96 (1952)

SMITHERS, D.W. , RIGBY-JONES, P. , GALPON, D.A.G. and PAYNE, P.M.

Cancer of the breast - A review.

Brit. J. Radiol. Suppl. 4 , 1952

SMITHY, H.G.

Mixed malignancy of the breast. Case report of combined carcinoma and sarcoma in a child, with review of the literature.

Surgery 16 , 854 - 864 (1944)

SNAEDAL, G.

Cancer of the breast. A clinical study of treated and untreated patients in Iceland 1911 - 1955.

Acta chir. scand. Suppl. 338 , 1964

SOLTH, K. , LÖHR, H. , SCHMIDT, M. and SAURBIER, I.

Gibt es Warnzeichen für die Mammakarzinom-Trägerinnen in der Individual- und Familiengeschichte ?

Z. Krebsforsch. 63 , 122 - 128 (1959)

SOMMERS, S.C.

Endocrine abnormalities in women with breast cancer.

Lab. Invest. 4 , 160 - 174 (1955)

SOMMERS, S.C. and TELOH, H.A.

Ovarian stromal hyperplasia in breast cancer.

A. M. A. Arch. Path. 53 , 160 - 166 (1952)

SPRATT, J.S. and DONEGAN, W.L.

Cancer of the breast.

Philadelphia and London , W.B. Saunders Co. , 1967

STASZEWSKI, J. and HAEUSZEL, W.

Cancer mortality among the Polish - born in the United States.

J. nat. Cancer Inst. 35 , 291 - 297 (1965)

STEINER, P.E.

Cancer, race and geography ; some etiological, environmental, ethnological, epidemiological, and statistical aspects in Caucasoids, Mongoloids, Negroids and Mexicans.

Baltimore, Md. , The Williams & Wilkins Company , 1954

STEMMERMAN, G.N. and LIPKOVIC, P.

Carcinoma of the breast in Japanese women living in Hawaii.
Gann 60 , 181 - 186 (1969)

STERN, R.

Nota sulle ricerche de dottor Tanchou intorno la frequenza de cancro.
Ann. univ. med. 110 , 484 - 503 (1844)

STOCKS, P.

Sozial status in relation to carcinoma of breast.
Schweiz. Z. allg. Path. 18 , 706 - 717 (1955)

SPOCKS, P.

Statistical investigations concerning the causation of various
forms of human cancer.
Cancer, Vol. 3. Ed.: R.W. Raven. London : Butterworth 1958

STOLL, B.A.

Breast cancer and hypothyroidism.
Cancer (Philad.) 18 , 1431 - 1436 (1965)

SWERDLOW, M. and HUMPHREY, L.J.

The relationship of breast disease to gynecologic disease.
Cancer (Philad.) 17 , 1165 - 1169 (1964)

TAYLER, G.W.

Cancer of the breast.
Int. Abstr. Surg. 55 , 1 - 23 (1932)

TAYLOR, C.G.

Hormonal modification in treatment of disseminated cancer of breast.
Amer. J. Med. 21 , 688 - 696 (1956)

TEICHMANN, Th.

Über den doppelseitigen Brustkrebs.
Dtsch. Z. Chir. 235 , 523 - 527 (1932)

TREVES, N. and HOLLEB, A.I.

A report of 549 cases of breast cancer in women 35 years of age or younger.

Surg. Gynec. Obstet. 107 , 271 - 283 (1958)

TRUSHNIKOWA, E.V.

Functional disturbances in patients with cancer of breast.

Vop. Onkol. 4 , 702 - 707 (1958)

URBAN, J.A.

Clinical experience and results of excision of the internal mammary lymph node chain in primary operable breast cancer.

Cancer (Philad.) 12 , 14 -22 (1959)

URBAN, J.A.

Bilaterality of cancer of the breast.

Cancer (Philad.) 20 , 1867 - 1870 (1967)

VAN DEN BERG, H.J.

Can cancer be an inherited family disease ?

J. Mich. med. Soc. 49 , 1185 - (1950)

VELLIOS, F.

Tumors of breast ; their occurrence in Thailand (Siam).

Schweiz. Z. allg. Path. 18 , 722 - 724 (1955)

VERSCHUER, VON O.

Die Frage der Erbllichkeit bei Infektionskrankheiten und malignen Tumoren.

Dtsch. med. Wschr. 21 , 1029 - 1035 (1961)

WAALER, G.H.M.

Über die Erbllichkeit des Krebses.

Skrifter utgitt av Det Videnskaps - Akademi i Oslo , I. Mat.-Naturv.

Klasse, No. 2, 1931. Abstr. in Cancer Rev. 7 , 464 - 470 (1932)

WAINWRIGHT, J.M.

A comparison of conditions associated with breast cancer in Great Britain and America.

Amer. J. Cancer 15 , 2610 - 2645 (1931)

WANKE, R.

Aktuelle Probleme der Therapie des Mamma - Karzinoms.
Strahlentherapie 96 , 279 - 289 (1955)

WANKE, R.

Mamma - Karzinom.
Dtsch. med. Wschr. 83 , 118 - 120 (1958)

WASSINK, W.F.

Cancer et hérédité.
Genetica 17 , 103 - 144 (1935)

WESTBERG, S.V.

Prognosis of breast cancer for pregnant and nursing women ;
clinical - statistical study.
Acta obstet. gynec. scand. 25 , 1 - 227 (1946)

WHITE, T.T.

Carcinoma of the breast and pregnancy. Analysis of 920 cases
collected from the literature and 22 new cases.
Ann. Surg. 139 , 9 - 18 (1954)

WHITE, T.T.

Prognosis of breast cancer for pregnant and nursing women ;
analysis of 1413 cases.
Surg. Gynec. Obstet. 100 , 661 - 666 (1955)

WHITE, T.T. and WHITE, W.C.

Breast cancer and pregnancy ; report of 49 cases followed 5 years.
Ann. Surg. 144 , 384 - 393 (1956)

WILLIAMS, W.R.

The natural history of cancer.
London , Heinemann , 1908

WILLIS, R.A.

The spread of tumours in the human body.
London , Butterworth , 1952

WILSON, R.A.

The roles of estrogen and progesterone in breast and genital cancer.

J. Amer. med. Ass. 182 , 327 - 331 (1962)

WOLFF, R.

Neun Fälle von doppelseitigen Mammacarcinomen.

Zbl. Chir. 49 , 1337 (1922)

WOOD, D.A. and DARLING, H.H.

A cancer family manifesting multiple occurrences of bilateral carcinoma of the breast.

Cancer Res. 3 , 509 - 514 (1943)

WYNDER, E.L. , BROSS, I.J. and HIRAYAMA, T.

A study of epidemiology of cancer of breast.

Cancer (Philad.) 13 , 559 - 601 (1960)

WYNDER, E.L. and HOFFMAN, D.

Nutrition and cancer.

The prevention of cancer. Ed.: R.W. Raven and F.J.C. Roe. London :

Butterworth 1967

WYNDER, E.L. , KAJIYANI, A. , KUNO, J. , LUCAS, J.C. , DE PALO, A. and

FARROW, J.

A comparison of survival rates between american and japanese patients with breast cancer.

Surg. Gynec. Obstet. 117 , 196 - 200 (1963)

ZONDEK, S.G.

Inhibiting influence of essential hypertension on malignant growth and rheumatoid arthritis.

Acta med. scand. 152 , 231 - 238 (1955)

ERGÄNZUNGLITERATUR

BAILLAR, J.C.

The incidence of independent tumors among
uterine cancer patients.

Cancer 16, 842 - 853 (1963)

CAREY, R.W., J.F. HOLLAND, P.R. SHEEHE und S. GRAHAM

Association of cancer of the breast and acute
myelocytic leucaemia.

Cancer 20, 1080 - 1088 (1967)

CLEMMESSEN, J.

On cancer incidence in Denmark and other countries.
In: Report on Oxford Symposion 1950.

Intern. Union against Cancer 7, 24 - 51 (1951)

FRAUMENI, J.F., J.W. LLOYD, E.M. SMITH und K.J. WAGONER:

Cancer mortality among nuns: role of marital
status in etiology of neoplastic disease.

J.Nat.Cancer Inst. 42, 455-468 (1968)

HAAGENSEN, C.D., S.B. BHONSLAY, R.J. GUTTMANN,

D.V. HABIF, S.J. KISTER, A.M. MARKOWITZ, G. SANGER,

P. TRETTER, P.D. WIEDEL, E. COOLEY:

Metastasis of Carcinoma of the breast to the
Periphery of the Regional lymph Node Filter.

Ann.Surg. 169, 174 - 190 (1969)

HARVALD, B. und M. HAUGE

Hereditary of cancer elucidated by a study
of unselected twins.

J.Amer.Med.Ass. 186, 749 - 753 (1963)

KRAJINOVIĆ, S. und S. DUCIC

Breast cancer mortality in Yugoslavia.

Arch.Geschwulstforsch. 38, 34 - 39 (1971)

LEWISON, E.F. und A.S. HETO:

Bilateral breast cancer at the Johns Hopkins
Hospital.

Cancer 28, 1297 - 1301 (1971)

LI, F.P. und J.F. FRAUMENI jr.

Soft-tissue-sarcomas, breast cancer, and other
neoplasms.

Ann.Int.Med. 71, 747 - 752 (1969)

LÖHR, H. und H. HUBER

Mammakarzinom und Genitalkarzinom als Multi-
plizitätstumoren.

Strahlentherapie 115, 257 - 264 (1961)

Mac MAHON, B. und J.A. AUSTIN

Association of carcinomas of the breast and
corpus uteri.

Cancer 22, 275 - 280 (1969)

MERSHEIMER, W.L., A. RINGEL und H. EISENBERG

Some characteristics of multiple primary cancers.

Ann. New York Acad.Sci. 114, 896 - 921 (1964)

MOERTEL, C.G.

Multiple primary malignant neoplasms.
Recent Results in Cancer Research.
New York; Springer V. 1966

MOERTEL, C.G. und L.R. ELVEBACK

The association between salivary gland cancer
and breast cancer.
J.Amer.Med.Ass. 210, 306 - 308 (1969)

MOESCHLIN, S. und K. ROHR

Klinische und morphologische Gesichtspunkte
zur Auffassung der Myelose als Neoplasma.
Ergebn.Inn.Med. 57, 723 (1939)

NIELSEN, A. und J. CLEMMESSEN

Twin studies in the Danish cancer registry,
1942 - 1955.
Brit.J.Cancer 11, 327 - 336 (1957)

PIERCE, V.K. und D.P. SLAUGHTER

The association of breast and pelvic disease.
Cancer 1, 468-471 (1948)

RAVNIHAR, B., B. MACMAHON und J. LINDTNER

Epidemiologic features of breast cancer in
Slovenia, 1965 - 1967.
Europ.J.Cancer 7, 295 - 306 (1971)

SEIDMAN, H.

Cancer of the breast. Statistical and epidemiological data.
Cancer 24, 1355 - 1378 (1969)

STANDFAST, S.J.

Salivary gland cancer and breast cancer.

J.Amer.Med.Ass. 205, 597 - 599 (1968)

TAYLOR, H.C.

The coincidence of primary breast and uterine cancer.

Amer.J.Cancer 15, 277 - 279 (1931)

VERSCHUER, v.O.

Maligne Tumoren, in Humangenetik,

hrsg. v. P.E. Becker, Bd. III/1, 671 - 692;

Stuttgart, Thieme V. 1964

WYNDER, E.L.

Identification of woman at high risk for breast cancer.

Cancer 24, 1235 - 1240 (1969)

16. LEBENS LAUF

Am 22. Juni 1939 wurde ich als zweites Kind der städtischen Beamtenheleute Heinrich und Katharina Schadler, letztere geborene Kerz, in Aschaffenburg geboren.

Nach fünfjährigem Besuch der Volksschule in Aschaffenburg fand ich im September 1951 Aufnahme im Humanistischen Gymnasium meiner Heimatstadt und legte dort nach dem Besuch der 9. Klasse im Juni 1960 mit Erfolg die Reifeprüfung ab.

Am 3. Oktober 1960 wurde ich zur Ableistung meines Grundwehrdienstes zur Bundeswehr einberufen. Am 31. Dezember 1961 wurde ich aus der Bundeswehr entlassen.

Am 11. April 1962 erfolgte meine Immatrikulation an der Johannes Gutenberg-Universität in Mainz und somit der Beginn meines Medizinstudiums. Nach zwei vorklinischen Studiensemestern legte ich an der nämlichen Universität im April 1963 die naturwissenschaftliche Vorprüfung, im Oktober 1965 die ärztliche Vorprüfung (Physikum) und am Ende des Sommersemesters 1968 nach sechs klinischen Studiensemestern das medizinische Staatsexamen mit Erfolg ab.

Nach Ableistung meiner Medizinalassistentenzeit vom 1. März 1969 bis 12. Mai 1970 wurde mir am 15. Mai 1970 von der Landesregierung Rheinland-Pfalz die Approbation als Arzt erteilt.

Vom 15. Mai 1970 bis 31. Juli 1971 arbeitete ich als wissenschaftlicher Assistent am Pathologischen Institut der Universitätskliniken in Mainz, und vom 1. September 1971 bis 30. April 1972 als Assistenzarzt auf der geburtshilflich - gynäkologischen Abteilung der Städtischen Krankenhäusern in Aschaffenburg.

Seit dem 1. Mai 1972 bin ich zwecks meiner Weiterbildung zum Facharzt für Innere Krankheiten auf der inneren Abteilung des Kreiskrankenhauses Obernburg in Erlenbach / Main als Assistenzarzt tätig.

Herrn Prof. Dr. R. B ä s s l e r gilt für die freundliche Überlassung und umsichtige Betreuung dieser Arbeit an dieser Stelle mein besonderer Dank.

Tab. 11 Das durchschnittlich jährliche Mammakarzinom-Vorkommen pro 100 000 Frauen,
geordnet nach 5-Jahres-Gruppen, verschiedener Länder der 5 Kontinente
(n. DOLL u. Mitarb., 1966).

		Alter in Jahren																				
Kontinent	Land	Beobachtete Zeitspanne	0 - 4	5 - 9	10 - 14	15 - 19	20 - 24	25 - 29	30 - 34 (bzw. 0 - 34)	35 - 39	40 - 44	45 - 49	50 - 54	55 - 59	60 - 64 bzw. (60 und mehr)	65 - 69	70 - 74 bzw. (70 und mehr)	75 - 79 bzw. (75 und mehr)	80 - 84 bzw. (80 und mehr)	85 mehr	Gesamtzahl der während der genannten Zeitspanne beobachteten Mammakarzinom- Fälle aller Altersgruppen	
1)	Afrika	Mozambique, Lourenco Marques	1956 - 1960	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	14.8	0.0	0.0	56.6	0.0	-	-	-	-	-	5	
2)	Afrika	Nigeria, Ibadan	1960 - 1962	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	4.8	6.6	24.6	21.8	17.8	108.5	41.7	47.6	90.9	0.0	-	-	55	
3)	Afrika	Südafrika, Johannisburg, Bantu	1953 - 1955	0.0	0.0	0.0	0.0	2.4	1.2	9.4	7.7	11.5	28.1	54.4	24.7	30.9	133.3	84.7	49.4	-	49	
4)	Afrika	Uganda, Kyadondo	1954 - 1960	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	4.2	10.6	9.3	16.0	21.6	22.3	61.2	9.7	0.0	23.8	0.0	59.5	0.0	32
5)	Amerika	Kanada, 5 Provinzen insgesamt	1960 - 1962	0.0	0.0	0.0	0.2	1.7	6.2	19.7	47.6	108.6	142.5	146.6	144.6	160.3	173.4	188.5	241.4	237.8	233.7	3 181
6)	Amerika	Kanada, Alberta (1)	1960 - 1962	0.0	0.0	0.0	0.7	0.7	5.8	13.0	51.4	110.0	133.7	153.3	139.4	149.6	158.6	190.9	231.4	257.6	138.9	905
7)	Amerika	Kanada, Manitoba (2)	1960 - 1962	0.0	0.0	0.0	0.0	2.3	10.8	15.8	53.0	100.3	164.8	161.5	163.0	170.9	197.6	187.7	313.3	248.1	253.3	857
8)	Amerika	Kanada, New Brunswick (3)	1962 - 1964	0.0	0.0	0.0	0.0	1.8	2.0	32.9	29.3	101.2	127.5	126.3	148.9	175.8	156.4	228.9	269.5	190.5	294.1	437
9)	Amerika	Kanada, Neufundland (4)	1960 - 1962	0.0	0.0	0.0	0.0	2.2	0.0	13.6	36.7	61.9	80.9	125.0	185.2	95.2	104.2	99.1	74.1	95.2	185.2	189
10)	Amerika	Kanada, Saskatchewan (5)	1960 - 1962	0.0	0.0	0.0	0.0	2.4	7.5	29.6	51.5	138.3	164.1	142.2	113.7	177.0	200.0	192.2	216.5	285.7	287.9	793
11)	Amerika	Chile	1959 - 1961	0.1	0.1	0.2	0.9	0.5	2.1	10.5	21.9	40.0	43.5	49.7	61.9	75.6	70.0	62.5	54.9	64.5	72.5	1 759
12)	Amerika	Columbien, Cali	1962 - 1964	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	3.2	11.4	25.2	53.5	80.2	108.4	97.4	93.9	91.7	63.4	263.6	44.5	43.6	134
13)	Amerika	Jamaika, Kingston und St. Andrew	1958 - 1963	0.0	0.0	0.0	0.0	2.1	5.4	20.4	27.5	43.6	78.2	101.0	61.0	76.5	142.3	78.7	141.2	117.3	-	315
14)	Amerika	Puerto Rico	1962 - 1963	0.0	0.0	0.0	0.0	0.5	2.8	8.5	15.4	27.3	35.5	38.5	36.6	54.5	70.3	74.8	70.3	-	-	309
15)	Amerika	USA, Connecticut	1960 - 1962	0.0	0.0	0.0	0.4	1.3	6.3	24.6	56.8	93.8	133.4	155.3	180.4	175.6	212.4	234.4	285.5	333.3	414.0	2 944
16)	Amerika	USA, New York State (außer New York City)	1959 - 1961	0.1	0.0	0.0	0.1	0.6	5.4	17.7	38.7	76.6	119.1	123.7	134.9	158.9	189.1	216.0	242.6	296.3	327.5	8 466
17)	Asien	Israel	1960 - 1963	0.0	0.0	0.2	0.8	1.0	6.7	24.4	53.7	97.7	126.3	156.6	149.7	166.7	143.6	141.4	143.4	136.7	106.4	2 070
18)	Asien	Japan, Miyagi Prefecture	1959 - 1960	0.0	0.0	0.5	0.6	0.7	4.6	9.8	22.1	34.3	48.3	39.8	26.9	25.3	19.2	28.1	20.2	19.8	25.8	215
19)	Asien	Singapur, Chinesen	1950 - 1961	0.0	0.0	0.0	0.0	0.4	0.9	4.3	10.5	14.3	23.3	22.5	24.5	21.9	22.0	9.3	-	-	-	317
20)	Europa	Dänemark	1953 - 1957	0.0	0.0	0.0	0.1	1.0	4.1	10.2	37.9	66.2	105.2	105.2	115.1	148.3	176.7	203.5	225.0	273.1	-	6 333
21)	Europa	England und Wales, 4 Regionen insgesamt	1960 - 1962	0.0	0.0	0.0	0.2	1.1	4.7	18.6	43.0	78.7	116.7	117.1	129.9	145.0	154.9	174.0	188.9	198.0	236.3	21 819
22)	Europa	England und Wales, Birmingham Region (1)	1960 - 1962	0.0	0.0	0.0	0.2	2.0	4.5	19.0	42.3	83.1	113.6	123.5	135.9	142.6	164.8	181.6	212.0	259.2	279.4	4 756
23)	Europa	England und Wales, Liverpool Region (2), (incl. Nord-Wales und Insel Man)	1959 - 1963	0.0	0.0	0.0	0.4	0.7	6.0	16.8	41.8	64.0	96.1	105.1	119.7	129.9	141.4	158.0	177.2	202.1	250.7	4 278
24)	Europa	England und Wales, South Metropolitan Region (3)	1960 - 1962	0.0	0.0	0.1	0.0	0.8	3.7	20.2	43.0	84.7	123.4	116.8	132.1	146.5	159.4	176.1	191.7	184.9	238.2	9 653
25)	Europa	England und Wales, South Western Region (4)	1960 - 1962	0.0	0.0	0.0	0.3	1.2	6.6	15.0	45.4	67.7	121.5	119.2	124.3	157.4	141.5	171.8	162.6	166.5	180.5	3 132
26)	Europa	Finnland	1959 - 1961	0.0	0.0	0.0	0.0	1.3	2.0	6.9	21.5	48.4	71.6	68.3	65.5	92.0	96.1	102.1	103.8	105.8	115.2	2 102
27)	Europa	BRD, Hamburg	1960 - 1962	-	-	-	-	-	16.4	29.8	73.7	109.8	84.9	92.6	119.6	133.7	152.8	149.6	193.1	273.2	1 841	
28)	Europa	Island	1955 - 1963	0.0	0.0	0.0	0.0	1.9	9.5	18.8	35.6	41.9	114.3	104.3	117.1	116.6	116.4	117.3	246.0	172.8	202.0	315
29)	Europa	Niederlande, 3 Provinzen insgesamt	1960 - 1962	0.0	0.0	0.0	0.0	0.6	3.0	11.0	29.9	77.3	110.6	112.3	123.9	150.3	165.7	203.8	236.2	219.4	260.7	1 733
30)	Europa	Norwegen	1959 - 1961	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	2.4	10.3	31.3	72.6	101.3	93.0	108.6	136.0	127.3	163.1	194.2	211.1	221.8	2 958
31)	Europa	Schweden	1959 - 1961	0.0	0.0	0.2	0.0	0.7	2.9	11.1	30.7	70.7	109.0	117.2	121.1	164.2	181.3	214.8	226.3	248.5	220.7	7 529
32)	Europa	Jugoslawien, Slowenien	1956 - 1960	0.0	0.0	0.0	0.3	0.6	2.0	11.0	18.7	42.1	60.4	54.0	57.8	67.3	79.2	76.4	87.0	60.3	71.7	1 000
33)	Ozeanien und Australien	Neuseeland	1960 - 1962	0.0	0.0	0.0	0.0	1.3	7.5	15.0	51.4	88.0	123.4	111.0	124.3	143.7	175.3	180.5	209.4	227.5	288.2	1 915
34)	Ozeanien und Australien	Hawaii, alle Volksgruppen	1960 - 1963	0.0	0.0	0.0	0.0	2.5	9.0	23.2	33.2	80.6	122.1	105.5	95.4	111.1	96.7	88.6	137.7	76.9	142.9	358
35)	Ozeanien und Australien	Hawaii, Kaukasier (Caucasian)	1960 - 1963	0.0	0.0	0.0	0.0	3.2	16.2	30.1	22.9	92.9	189.2	168.2	157.5	206.3	162.3	195.7	277.8	131.6	227.3	163
36)	Ozeanien und Australien	Hawaii, Japaner	1960 - 1963	0.0	0.0	0.0	0.0	0.0	6.9	22.7	34.9	77.2	62.1	28.2	58.0	39.8	29.1	13.9	21.4	68.5	147.1	90
37)	Ozeanien und Australien	Hawaii, Hawaiische Volksgruppen	1960 - 1963	0.0	0.0	0.0	0.0	6.9	0.0	23.1	35.0	61.0	141.0	115.1	128.2	218.8	254.2	71.4	238.1	0.0	0.0	54

N.B.: Zu den Kaukasier (Caucasian) gehören:

Portugiesen	32 %
Hawaiier und Halb-Hawaiier	14 %
Philippinos	11 %
Chinesen	6 %
Sonstige Rassen (Neger, Koreaner und Bewohner von Samoa)	5 %

